199

RECHERCHES

SUR

L'ANÉMIE DES TUBERCULEUX

LES RÉACTIONS DE LA RATE

ET DE LA MOELLE OSSEUSE

UNIVERSITÉ DE PARIS, FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. LANDOUZY.
Professeurs	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	WEISS.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales	ACHARD.
Pathologie médicale	WIDAL. TEISSIER.
Pathologie chirurgicale	LEJARS.
Anatomie pathologique	Pierre MARIE.
Histologie	PRENANT.
Opérations et appareils	Aug. BROCA.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET.
Thérapeutique	MARFAN.
Hygiène	CHANTEMESSE.
Médecine légale	THOINOT.
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	LETULLE.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	GILBERT. DEBOVE. LANDOUZY. CHAUFFARD.
Maladies des enfants	HUTINEL.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	G. BALLET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux	DEJERINE.
Clinique chirurgicale	DELBET. QUENU. RECLUS. HARTMANN.
Clinique ophtalmologique	De LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	BAR. PINARD. RIBEMONT-DESSAIGNES
Clinique gynécologique	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON.
Clinique thérapeutique	A. ROBIN.

Agrégés en exercice.

MM.	MM.	MM.	MM.
ALGLAVE.	DUVAL (Pierre).	LEMIERRE.	OMBREDANNE
BERNARD (Léon)	GOUGEROT.	LENORMANT.	RATHERY.
BRANCA.	GREGOIRE.	LEQUEUX	RIBIERRE.
BRINDEAU.	GUÉNIOT.	LEREBOULLET	RICHAUD.
BROCA (André).	GUILLAIN.	LERI.	ROUSSY.
BRUMPT.	JEANNIN.	LŒPER.	ROUVIÈRE.
CAMUS (Jean).	JOUSSET (André).	MAILLARD.	SAUVAGE.
CASTAIGNE.	LABBÉ (Henri).	MOCQUOT.	SCHWARTZ.
CHAMPY.	LAIGNEL-LAVASTINE.	MORESTIN.	TANON.
CHEVASSU.		MULON.	TERRIEN.
CLAUDE.	LANGLOIS.	NICLOUX.	TIFFENEAU.
COUVELAIRE.	LECENE.	NOBECOURT.	VILLARET.
DESMAREST.		OKINCZYC.	ZIMMERN.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n entend leur donner aucune approbation ni improbation.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

N° **THÈSE** Année 1914

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE PAR

le Dr André CAIN

Né à Paris, le 14 octobre 1885

ANCIEN INTERNE DES HÔPITAUX DE PARIS

TRAVAIL DU SERVICE ET DU LABORATOIRE DU DOCTEUR LÉON BERNARD

A L'HOPITAL LAËNNEC

RECHERCHES

SUR

L'ANÉMIE DES TUBERCULEUX

LES RÉACTIONS DE LA RATE

ET DE LA MOELLE OSSEUSE

Président : M. LE PROFESSEUR THOINOT

PARIS

LIBRAIRIE J.-B. BAILLIÈRE ET FILS

19, RUE HAUTEFEUILLE, 19

1914

A mon Maître et Président de thèse

M. le Professeur THOINOT

Membre de l'Académie de Médecine
Professeur à la Faculté de Médecine
Médecin de l'Hôpital Laënnec

A M. le Docteur Jules RENAULT

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis, annexe Grancher
Membre du Conseil supérieur d'Hygiène publique de France
Conseiller technique sanitaire adjoint du Ministère de l'Intérieur

A M. le Docteur Léon BERNARD

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine
Médecin de l'Hôpital Laënnec

A mes maîtres dans les Hôpitaux :

Externat.

M. le Professeur HARTMANN (1907-1908).
M. le Docteur BRAULT (1908-1909).

Internat.

M. le Docteur MOUTARD-MARTIN (1909-1910).
M. le Professeur DEBOVE
M. le Docteur DE BEURMANN (1910-1911).
M. le Professeur THOINOT
M. le Docteur JULES RENAULT (1911-1912).
M. le Docteur LÉON BERNARD (1912-1913).

MM. J. CAMUS, CASTAIGNE, DELAMARE, LECÈNE, RAVAUT, ROUSSY, TRÉMOLIÈRES

RECHERCHES

SUR

L'ANÉMIE DES TUBERCULEUX

INTRODUCTION

En choisissant pour sujet d'étude l'anémie des tuberculeux, nous abordions un domaine qui avait déjà été l'occasion de fréquentes recherches. Depuis longtemps, la pâleur, « l'aspect anémique » des tuberculeux avaient frappé les observateurs, qui s'étaient efforcés de trouver par l'examen du sang la preuve et l'explication de cette anémie.

Le sang a été étudié aux diverses périodes et dans les différentes formes de la tuberculose ; on a recherché quelles modifications pouvaient entraîner l'évolution de celle-ci, ses complications ou les infections intercurrentes; on s'est efforcé d'établir une formule caractéristique de la tuberculose, ayant des variations et des transformations déterminées.

Des innombrables examens qui ont été effectués, il est impossible de tirer des données concordantes. Qu'il s'agisse du nombre des éléments ou de l'évolution de la formule sanguine, les contradictions entre les résultats publiés sont telles, qu'il semble indiqué de conclure à l'absence de toute formule hématologique de la tuberculose.

A vrai dire, cette conclusion est vraie en ce qui concerne les globules rouges. Car l'étude des leucocytes, tant au point de vue qualitatif que quantitatif, donne souvent des résultats importants. Il est établi qu'une leucocytose, et surtout une polynucléose importante traduisent une tuberculose grave. MM. Bezançon, I. de Jong et Brunel de Serbonnes ont montré que, durant les poussées évolutives de la tuberculose pulmonaire, la formule leucocytaire subissait une évolution cyclique parallèle. Mais de pareils faits, si intéressants soient-ils, ne peuvent intervenir que de façon très indirecte et secondaire dans les manifestations des anémies tuberculeuses. Tout au plus y a-t-il des cas où les variations de la formule leucocytaire, en révélant l'existence d'une réaction myéloïde, peuvent prendre une grande importance.

Les résultats négatifs auxquels ont abouti les examens du sang, en ce qui concerne les anémies tuberculeuses, ne doivent pas nous étonner. L'étude uniquement hématologique d'une anémie ne peut être qu'incomplète. Sans doute, quand l'examen du sang fournit des renseignements qui, s'ajoutant aux données numériques, permettent de préciser la nature et la gravité de l'anémie, l'on peut conclure qu'il s'agit d'une anémie évoluant sur le mode pernicieux, ou assez importante pour entraîner des modifications profondes des organes hématopoiétiques, et secondairement de la formule sanguine.

Ces conditions sont loin de répondre à la majorité des faits que nous envisageons. Le propre de l'anémie tuberculeuse est d'être une anémie modérée. C'est dire que d'ordinaire le seul examen hématologique nous donnera la mesure de cette anémie, mais ne nous instruira ni sur son mécanisme ni surtout sur sa gravité. C'est à une semblable conclusion que nous ont conduits, dans la plupart des cas,

les nombreux examens de sang que nous avons pratiqués. Chez les tuberculeux, dont l'anémie ne dépassait pas un chiffre moyen, c'est-à-dire chez presque tous ceux que nous avons observés, l'examen ne renseignait que sur la valeur numérique de cette anémie ; il ne mettait pas en évidence d'autres modifications des globules rouges.

Cependant, dans quelques cas, à ces notions purement quantitatives l'étude du sang ajoute d'autres éclaircissements. Dans les anémies graves, confinant au type pernicieux, ou dans certaines anémies prolongées, n'entraînant cependant qu'une déglobulisation moyenne, la formule sanguine ne se présente pas avec ses caractères habituels. Nous avons relevé des modifications dans la forme, la coloration des hématies. Dans quatre cas, même, des hématies nucléées ont été constatées dans le sang circulant.

De pareils faits ne peuvent que traduire des troubles de l'hématopoièse. Ces troubles nous apparurent à l'examen des organes hématopoiétiques, alors que la diminution relativement faible des hématies ne nous permettait pas de les soupçonner.

Au niveau de la rate et de la moelle osseuse, outre les lésions relevant directement de la localisation bacillaire, ou témoignant, par leur aspect congestif, hémorragique, inflammatoire, d'un processus tuberculeux aigu terminal, nous avons constaté, en effet, un certain nombre de modifications étroitement liées aux processus d'hématolyse ou d'hématopoièse, et que seuls ceux-ci peuvent expliquer.

Ces modifications sont nombreuses, et un véritable contraste oppose leur variété et leur complexité à l'uniformité des données fournies par la formule sanguine.

L'anémie tuberculeuse ne doit donc pas être considérée comme un processus d'ordre secondaire, se traduisant par une déglobulisation peu intense. Elle réalise un syndrome,

dont la formule sanguine n'est que le témoin infidèle, ou tout au moins incomplet, et qui trouve son expression véritable, en même temps que l'explication de son mécanisme, au niveau des organes hématopoiétiques.

L'anémie, cliniquement constatée, peut être insuffisante pour entraîner des modifications anatomiques appréciables. Dans les formes plus accentuées, elle a sa signature dans une hémolyse intrasplénique exagérée, associée ou non à une suractivité érythroformative de la moelle osseuse. Elle peut enfin être liée à des modifications hématopoiétiques, indiquant des altérations et des déviations fonctionnelles, telles que les réalisent parfois les anémies graves. De pareilles constatations font admettre la nature tuberculeuse de certains syndromes pernicieux.

Ainsi, au cours d'une même affection, dans des conditions cliniques et étiologiques presque toujours comparables, peuvent se rencontrer tous les degrés et toutes les modalités réactionnelles des anémies. Seule, la facilité de la description justifie l'isolement de certains syndromes anémiques. En réalité, tous s'enchaînent, et, par des transitions insensibles, on passe des anémies dites banales aux formes les plus exceptionnelles.

Il est probable que l'étude de processus autres que la tuberculose, et comme elle capables de provoquer des anémies d'aspect varié, conduirait également à cette conclusion, qu'en matière d'anémie la spécificité anatomique et hématologique n'existe pas.

***

Outre l'étude anatomo-clinique des anémies tuberculeuses à laquelle nous nous sommes livrés, nous avons essayé d'éclaircir quelques points de leur pathogénie.

La pathogénie des anémies tuberculeuses est fort obscure,

et les raisons en sont nombreuses. Elles tiennent en partie à ce que les caractères anatomo-cliniques de ces anémies sont mal établis, et surtout à l'ignorance profonde où nous sommes de leurs causes directes.

L'on doit se demander pourquoi certains tuberculeux, plutôt que d'autres, sont anémiques ; pourquoi l'anémie ne dépasse pas le plus souvent un taux léger ; pourquoi, au contraire, elle peut s'aggraver. Le bacille de Koch exerce ses propriétés anémiantes d'une façon obscure : possède-t-il un pouvoir hémolytique propre, dévolu à lui ou à ses toxines ; manifeste-t-il indirectement son action en troublant l'hématopoièse ou en provoquant les réactions hématolytiques du sérum ou de certains organes ? nous avons abordé seulement quelques-uns de ces problèmes.

***

Nous avons borné nos recherches, dans ce présent travail, à certaines catégories de malades et à certaines formes de tuberculose.

Nous n'avons pas eu en vue les manifestations anémiques que la tuberculose larvée ou initiale peut provoquer, ni les relations entre la chlorose dite essentielle de la puberté et la tuberculose ; nous n'avons pas davantage étudié l'anémie tuberculeuse chez l'enfant ou dans certaines tuberculoses locales, ganglionnaires notamment. Enfin, nous n'avons pas envisagé l'étude de l'anémie splénique d'origine tuberculeuse.

Nous avons cependant eu l'occasion d'examiner le sang et les organes de plusieurs malades rentrant dans ces diverses catégories. Mais il nous a semblé plus conforme au but que nous poursuivions de limiter notre étude à une catégorie définie de malades, chez lesquels une vérification anatomique pouvait être envisagée comme certaine.

Nous avons utilisé surtout les ressources que nous offrait le service de notre maître, M. Léon Bernard, sous la direction duquel nous avons poursuivi ce travail. M. Rist nous a très libéralement permis d'étudier quelques malades de son service. C'est donc à des tuberculeux adultes, présentant des lésions pulmonaires à des degrés et sous des aspects très variables, que nous nous sommes adressés. L'on verra que ce sont presque uniquement les tuberculoses ouvertes, fébriles, en évolution rapide, qui nous ont donné nos principaux résultats.

C'est en effet à un stade avancé de la tuberculose que l'anémie se constitue réellement et prend la valeur d'un symptôme, tandis qu'auparavant elle n'est qu'une manifestation à peine indiquée, souvent transitoire, et uniquement décelée par l'examen hématologique.

C'est à cette période de la tuberculose que l'on a voulu faire jouer aux infections secondaires un rôle important dans l'apparition de différents symptômes, l'anémie en particulier. Mais, avant de subordonner celle-ci à un processus banal et de refuser, par suite, à la tuberculose, des propriétés anémiantes, il faudrait prouver que ces infections secondaires, si elles existent, sont autre chose que des processus saprophytes, à virulence discutable et à développement local, végétant au niveau de lésions tuberculeuses ouvertes. L'existence de pareils processus ne paraît pas démontrée, si l'on se reporte notamment aux conclusions d'Halbron (1).

***

Nous n'avons pas reproduit dans notre thèse la bibliographie très abondante concernant les anémies tuberculeuses. Nous nous sommes bornés à donner, chemin faisant, les indications nécessaires.

(1) Halbron, Tuberculose et infections associées (Thèse de Paris, 1906).

CHAPITRE PREMIER

ÉTUDE HÉMATOLOGIQUE

Nous avons déjà dit à quels résultats contradictoires avait abouti l'étude purement hématologique de l'anémie des tuberculeux. On trouvera l'énumération des travaux très nombreux parus sur ce sujet dans les très complètes revues de Halbron (1) et de Faure-Beaulieu (2) et dans la thèse récente de Routaboul (3).

Les numérations que nous avons à notre tour pratiquées (75 examens chez 50 sujet) nous ont conduits aux mêmes conclusions : les variations du nombre des globules rouges sont inconstantes et loin d'être toujours parallèles à la marche de la maladie ; les complications, les hémoptysies même, les poussées, les rémissions n'ont qu'une très faible influence sur la richesse globulaire ; tout au plus peut-on noter une diminution très passagère du nombre des globules après les hémoptysies d'intensité marquée.

Il n'existe donc pas, pour les variations des globules rouges, une courbe qui soit l'équivalent de celle que l'on a pu établir pour les variations de la leucocytose et du pourcentage des globules blancs. Le chiffre de l'anémie ne

(1) Halbron, Le sang dans la tuberculose (*Revue de la Tuberculose*, octobre 1902, p. 319).

(2) Faure-Beaulieu, Eléments figurés du sang et tuberculose (*Revue de la tuberculose*, juin 1911, p. 157).

(3) Routaboul, Les éléments figurés du sang dans la tuberculose pulmonaire (Thèse de Lyon, 1911).

paraît pas en rapport avec l'évolution clinique de l'affection tuberculeuse.

Il y a d'ailleurs, comme l'a bien montré M. Labbé (1), une disproportion entre la diminution des globules et l'appréciation clinique de l'anémie.

Cette appréciation est habituellement fondée moins sur la décoloration réelle des téguments et des muqueuses que sur la pâleur livide, blafarde, qui contribue à donner aux phtisiques leur aspect caractéristique, et que M. Labbé a décrite sous le nom d'ochrodermie. Celle-ci est indépendante du taux de l'anémie. Elle relève plutôt de la mauvaise nutrition des téguments et aussi de la diminution de la masse totale du sang (oligémie), que les sueurs, la diarrhée contribuent à entretenir.

Hémoglobine et valeur globulaire.

Le dosage de l'hémoglobine ne nous renseigne pas davantage. En général le taux de l'hémoglobine varie parallèlement au nombre des globules rouges, mais les exceptions sont nombreuses, — le chiffre de l'hémoglobine diminuant d'ordinaire plus vite que le nombre des hématies. Il est impossible de formuler une règle à ce sujet. Il en est de même de la valeur globulaire. Elle se maintient dans la majorité des cas aux environs de l'unité, au-dessus ou au-dessous.

Polyglobulie.

L'intervention d'une oligémie, liée à une déperdition aqueuse, explique la plupart des cas où dans les tubercu-

(1) M. Labbé, Les anémies des tuberculeux (*Revue de Médecine*, 1906, p. 225).

M. Labbé, Formes diverses de l'anémie des tuberculeux (*Soc. méd. des Hôp.*, 6 juillet 1906).

loses avancées, le chiffre des globules est normal ou même plus élevé que normalement.

Cependant, en mettant à part les faits de splénomégalie tuberculeuse accompagnés de polyglobulie, il est probable que, dans certains cas de phtisie fibreuse, à hématose insuffisante, s'établit une polyglobulie véritable, par un mécanisme analogue à celui que Quiserne (1) a fait valoir pour les sténoses laryngées.

Nous n'avons pas noté de polyglobulie chez les tuberculeux ; mais nous avons observé deux cas où une augmentation du nombre des globules réalisait, relativement au chiffre primitif de l'anémie, une polyglobulie véritable, et répondait à une suractivité érythroblastique de la moelle osseuse, que nous pûmes constater.

Dans les deux cas, l'augmentation des globules rouges correspondait à une phase de cyanose et d'asphyxie progressive, qui traduisait la dissémination broncho-pneumonique terminale.

Dans l'observation 15, chez une tuberculeuse cavitaire, dont l'anémie, considérable à son entrée, semblait évoluer sur le mode pernicieux, nous avons obtenu les chiffres suivants :

	Hématies.	Globules rouges.	Globules blancs.
4 octobre.....	40	1.622.000	18.000
20 octobre.....	40	1.580.000	18.000
5 novembre....	55-50	1.850.000	4.800
15 novembre....	55-50	2.500.000	4.800
21 novembre....	55-50	3.250.000	4.800 3.600

On notera que le nombre des globules blancs s'abaissait à mesure que s'élevait le chiffre des hématies ; la formule sanguine traduisait ainsi la diminution de l'activité

(1) Quiserne, Des polyglobulies (Thèse de Paris, 1902).

myéloblastique de la moelle, au profit de l'hématopoièse qui devenait prépondérante.

Dans l'observation 6, concernant un jeune tuberculeux d'une pâleur extrême, l'évolution de la formule sanguine est comparable, quoique les différences soient moins accusées.

	Hématies.	Globules rouges.	Globules blancs.
12 juillet.....	80	3.600.000	14.000
25 juillet.....	70	2.900.000	12.000
29 août.....	50	2.160.000	10.800
11 septembre....	70	2.650.000	4.800
18 septembre....	70	3.710.000	8.400
23 septembre....	70	2.950.000	6.000

Anisocytose, Polychromatophilie, Hématies granuleuses.

L'on s'accorde généralement, pour faire de ces modifications morphologiques ou tinctoriales, l'indice d'une réparation sanguine. Nous les avons recherchées systématiquement chez tous les sujets dont nous examinions le sang.

Nous n'avons constaté que dans des cas rares (8 cas), et seulement dans des formes graves d'anémie, la présence d'hématies polychromatophiles ou de tailles inégales. Les mégalocytes étaient alors en nombre prédominant ; la présence d'hématies naines était un fait beaucoup moins fréquent.

Toujours anisocytose et polychromatophilie coexistaient. Jamais nous n'avons vu d'hématies en poïkylocytose.

Hayem avait déjà signalé la rareté des altérations globulaires. Plus récemment Wolff (1) conclut avec Grawitz à

(1) Wolff, Anämie bei Phtisikern als Folge gastro-intestinaler Störungen (*Deutsche Aertzte Zeitung*, 1906, p. 289).

l'existence exceptionnelle de ces altérations, qui ne se rencontreraient que dans les cas d'anémie extrême.

Cade et Chalier (1) n'ont jamais trouvé, même en cas d'anémie intense, d'*hématies granuleuses* dans le sang des tuberculeux. Par la coloration vitale des hématies déplasmatisées, nous avons toujours pu mettre leur présence en évidence ; mais elles sont très clairsemées ; l'on trouve à peine 1 ou 2 hématies granuleuses par champ d'immersion ; cependant, dans un certain nombre de cas d'anémies graves, leur nombre était assez considérable pour qu'on pût les dénombrer ; il variait entre 2 et 5 pour 100 hématies normales. Il atteignait 10 pour 100 dans deux cas (obs. 9 et 16). Ces hématies granuleuses n'étaient qu'exceptionnellement polychromatophiles.

Hématies nucléées.

La constatation que nous avons pu faire à trois reprises d'*hématies nucléées* dans le sang circulant des tuberculeux n'est pas un fait nouveau.

Hayem, dans ses leçons sur le sang, dit les avoir, dans des cas très rares, rencontrées chez des tuberculeux.

Sans parler des anémies tuberculeuses à type pernicieux, sur lesquelles nous reviendrons, nous citerons une observation de Dominici (2) concernant une femme, chez laquelle, après ablation d'une rate hypertrophiée, apparut une tuberculose pulmonaire à début aigu, puis à évolution chronique.

Au cours de la phase aiguë de cette tuberculose, les hématies nucléées furent décelées dans le sang, dans des

(1) Cade et Chalier, Contribution à l'étude des hématies granuleuses (*Lyon Médical*, 5 décembre 1909).

(2) Dominici, Tuberculose latente, splénectomie, tuberculose aiguë, réaction de la moelle osseuse (*Soc. de Biologie*, 1898, p. 1093).

proportions considérables, que le degré de l'anémie n'explique qu'insuffisamment (9.034 hématies nucléées par millimètre cube pour 2.600.000 hématies). L'on constatait 10 normoblastes, à noyau polymorphe, pour un mégaloblaste.

Chez des lapins et des cobayes inoculés avec des doses modérées de bacille de Koch (0 gr. 05 pour 100 gr. d'animal) Romanelli (1) vit, entre le 5e et 9e jour, apparaître de rares hématies nucléées.

Nous-même avons pu provoquer leur apparition en nombre considérable dans le sang de cobayes tuberculeux, en pratiquant des saignées successives.

La diminution relativement faible du nombre de globules explique que les hématies nucléées soient très rarement constatées dans le sang, au cours des anémies tuberculeuses. Dans les quatre cas où nous avons noté leur présence, des raisons différentes doivent être invoquées.

Dans un premier cas (obs. 7), les hématies nucléées furent rencontrées dans le sang cinq jours après une *hémoptysie* considérable, dépassant un litre. Aux hématies nucléées se joignait un myélocyte neutrophile ; l'anisocytose et la polychromatophilie traduisaient également la rénovation sanguine.

Le 12 novembre (le lendemain de l'hémoptysie) :

H. = 50
G.R. = 2.950.000
G.B. = 12.000

Le 24 novembre :

H. = 50
G.R. = 2.880.000
G.B. = 9.600

Légère anisocytose.

(1) Romanelli, Le modificazioni degli elementi morfologici della crasi sanguigna nella tubercolosi sperimentale (*Gazz. degli Osped.*, 1907, n°6).

Le 29 novembre :

H. = 40
G.R. = 2.260.000
G.B. = 25.200

1 myélocyte neutrophile pour 100 leucocytes. Anisocytose très accusée ; rares hématies polychromatophiles.

Pour 400 leucocytes on compte 18 hématies nucléées ;

5 mégaloblastes, non polychromatophiles, à noyau excentrique, en haltères, en feuille de trèfle... ;

13 normoblastes, dont 2 polychromatophiles, à chromatine nucléaire très différenciée.

La présence d'hématies nucléées dans le sang après une hémoptysie semble très rare, puisque M. P. Weil (1) dit n'avoir jamais vu d'hémoptysie suivie de signes de rénovation sanguine. Nul doute que, dans le fait que nous avons observé, l'importance de l'hémorragie explique cette constatation exceptionnelle.

Si, de toute évidence, la réaction érythroblastique du sang traduit, dans le cas précédent, l'activité hématopoiétique de la moelle réveillée par la déperdition sanguine, une pareille explication ne peut être invoquée dans les observations qui suivent.

Dans l'obs. 16, les hématies nucléées apparurent à la période terminale d'une anémie grave, chez une azotémique, — anémie qui prit le type pernicieux à la faveur de l'évolution aiguë de la tuberculose.

Deux numérations firent constater :

La première, 9 normoblastes et 7 mégaloblastes, dont 4 polychromatophiles pour 700 leucocytes.

La seconde, 14 normoblastes et 2 mégaloblastes, polychromatophiles pour la plupart, pour 400 leucocytes, —

(1) M. P. Weil, Les hémoptysies tuberculeuses (Thèse de Paris, 1912).

en même temps qu'apparaissaient 2 o/o de myélocytes neutrophiles.

Les deux autres cas sont superposables. Dans tous les deux (obs. 10 et 18), on constata, au cours d'une anémie moyenne (2.210.000 dans l'obs. 10 ; 3.170.000 dans l'obs. 18) et d'une façon transitoire, la présence dans le sang d'hématies nucléées : 5 normoblastes polychromatophiles pour 400 leucocytes dans l'obs. 10 ; 1 normoblaste polychromatophile et 2 normoblastes à noyau radié et à protoplasme fortement basophile, dans l'obs. 18.

La présence d'hématies nucléées dans le sang est, dans ces trois cas, et pour des raisons diverses, l'indice de modifications profondes de la fonction hématopoiétique.

Dans l'obs. 16, elle ne peut être considérée comme la preuve de la rénovation médullaire, car la moelle était grasse, pauvre en éléments myéloïdes et nettement hypoplasique : il est plus vraisemblable d'admettre que la moelle épuisée a mis en circulation, dans les dernières périodes de l'existence, jusqu'à ses éléments fixes.

Leur évolution identique nous permet de rapprocher les obs. 10 et 18, bien que nous n'ayons pu, dans l'une d'elles (obs. 18), vérifier l'état de la moelle osseuse.

Dans l'obs. 10, le tissu médullaire était en réaction érythroblastique intense, mais profondément transformé, comme en témoigne le nombre considérable des mégaloblastes. Ce trouble de la fonction érythroblastique explique sans doute le passage d'hématies nucléées dans le sang, de façon transitoire, sans qu'une diminution du nombre des globules rouges puisse l'éclairer.

Il est probable que de tels faits ne sont pas exceptionnels, et que des examens hématologiques répétés permettraient dans certain nombre de cas, de déceler, grâce à la constatation

des hématies nucléées dans le sang, l'existence de modifications profondes de la moelle osseuse.

Mais, si l'on excepte les cas rares de polychromatophilie et d'anisocytose, et ces faits de réaction érythroblastique du sang, dont l'interprétation reste complexe, l'on voit que la formule hématologique varie à peine : la déglobulisation est lente, parfois insensible ; elle est peu influencée par les complications.

On conçoit que la seule étude hématologique ne puisse faire soupçonner les transformations marquées que la tuberculose anémiante entraîne dans la rate et dans la moelle osseuse.

CHAPITRE II

LES LÉSIONS DE LA RATE DANS LES ANÉMIES TUBERCULEUSES

A côté des lésions telles que les granulations, les tubercules, qui révèlent la localisation à la rate du bacille de Koch, à côté de la dégénérescence amyloïde, il est possible de rencontrer des altérations d'un autre ordre, qui nous ont paru en rapport étroit avec le développement et le degré de l'anémie des tuberculeux.

Elles peuvent constituer l'unique lésion, ou coexister avec des lésions tuberculeuses ou amyloïdes. Ces dernières peuvent envahir la presque totalité de la rate. Mais, si l'on met à part la granulie, où l'intensité des lésions est telle qu'elles entraînent un remaniement complet de l'organe, les lésions tuberculeuses de la rate sont des lésions locales. Elles se développent en un point limité et ne modifient le reste de l'organe que dans la mesure de leur extension.

Il ne semble pas en effet que la rate diffère d'un tuberculeux à l'autre, suivant que son parenchyme contient ou non des lésions spécifiques. Dans les deux cas, les mêmes modifications peuvent se présenter, et bien souvent ce n'est qu'un examen approfondi qui révèle, au sein du tissu splénique, la présence de rares tubercules que rien ne faisait soupçonner. Ils sont comme enchâssés dans le parenchyme, — dans la pulpe rouge plus fréquemment que dans les corpuscules de Malpighi, contrairement à l'opinion classique;

ils ne provoquent pas autour d'eux des réactions anatomiques appréciables, sinon parfois une congestion intense.

Quant aux lésions d'ordre circulatoire, elles sont inconstantes et dépendent très vraisemblablement des phénomènes aigus terminaux. Les veines pulpaires et les sinus peuvent être dilatés par la congestion ; il existe parfois des foyers hémorragiques collectés dans la pulpe, au niveau d'un sinus rompu ; souvent se produit une infiltration sanguine diffuse des cordons, laissant libres les sinus ; les hématies se mêlent aux éléments des cordons pulpaires.

On peut donc, dans la mesure où elles ne sont pas généralisées à la presque totalité de la rate, faire abstraction des lésions spécifiques et circulatoires que nous venons de rappeler rapidement, et les considérer comme superposées à un certain nombre d'altérations, qu'elles sont le plus souvent incapables de modifier, et qui sont l'objet principal de notre étude.

Ces altérations ne portent pas la signature de l'infection tuberculeuse. Le bacille de Koch n'y est pas constaté ; elles ne présentent aucun des éléments anatomiques ni aucun des modes de dégénérescence des lésions tuberculeuses.

Elles en relèvent cependant, à notre avis, par des mécanismes différents.

Ces altérations sont de deux ordres :

Les unes, bien connues, répondent à la description de la sclérose tuberculeuse de la rate.

Les autres, beaucoup moins bien étudiées, et dont nous n'avons pas trouvé la description précise, nous ont paru être en rapport direct avec l'évolution et le degré de l'anémie.

Nous rappellerons rapidement les caractères de la rate scléreuse tuberculeuse, pour mieux en distinguer ce que nous appellerons la rate de l'anémie tuberculeuse que nous étudierons ensuite avec plus de détails.

I. — Sclérose tuberculeuse de la rate.

Il est très fréquent de trouver, à l'autopsie d'un sujet mort de tuberculose chronique, une rate de volume normal ou plutôt diminué. Sa consistance est plus ferme que d'ordinaire, et la section fait découvrir, au milieu d'un parenchyme homogène, où ne se distinguent pas les corpuscules de Malpighi, des bandes fibreuses dessinant un réseau blanchâtre.

Cette sclérose peut être importante, former une coque ou des placards de périsplénite adhésive, épaissir les travées spléniques, les parois des vaisseaux et des sinus, dessiner un anneau fibreux autour de l'artériole des corpuscules.

Histologiquement c'est une sclérose adulte, non inflammatoire, constituée par des bandes plus ou moins fines de collagène, sans qu'il y ait multiplication cellulaire. Elle ne s'accompagne pas des réactions du réticulum que nous décrivons plus loin ; la réaction macrophagique ou fibroblastique fait défaut.

Cette sclérose peut exister indépendamment de toute lésion tuberculeuse typique. Elle n'apparaît jamais comme un processus de diffusion rayonnant à partir d'un tubercule plus ou moins sclérosé. Il n'est pas possible non plus de la rattacher à des troubles circulatoires. Tantôt la rate est congestionnée, tantôt elle présente une circulation normale.

En revanche cette forme de sclérose ne se constate qu'au cours des tuberculoses à évolution prolongée ; elle fait défaut dans les formes à marche rapide, qu'une phase chronique n'a pas précédées.

Il nous paraît vraisemblable, en l'absence de toute autre

hypothèse, et quand manquent les antécédents pathologiques (lésions hépatique, cardiaque, paludisme, infection aiguë, etc.), de rattacher cette sclérose à une action indirecte du bacille de Koch, d'y voir la conséquence des poussées tuberculeuses successives, et sans doute le témoin de l'activité de la rate au cours de l'infection bacillaire.

II. — Rate de l'anémie tuberculeuse.

La rate que nous appelons ainsi peut présenter les lésions de prolifération et d'épaississement du tissu conjonctif normal de la rate, que nous venons de décrire. Mais elle est caractérisée par d'autres lésions dont les variations d'aspect et d'intensité relèvent d'un autre facteur que l'infection tuberculeuse elle-même. Elles ne sont en rapport ni avec l'acuité, ni avec la durée de celle-ci, et nous n'avons pu en donner une explication satisfaisante qu'en les mettant en parallèle avec les degrés divers de l'anémie. Cette relation apparaîtra plus étroite encore, si nous arrivons à montrer que, dans ces modifications spléniques, il faut voir sinon la cause, tout au moins la signature de la destruction globulaire.

La sclérose adulte de la rate se constitue indépendamment du taux de l'anémie. Elle n'exige, pour se produire, qu'une évolution suffisamment prolongée de la tuberculose. Au contraire, les lésions que nous allons décrire n'existent pas dans les anémies légères, telles qu'il est si fréquent d'en noter au cours de la tuberculose. Elles n'apparaissent qu'autant que l'anémie est prononcée. Nous les avons rencontrées avec une constance remarquable, et dans plusieurs cas nous avons pu nous assurer de façon certaine qu'aucun autre facteur pathologique n'était capable de les expliquer.

L'aspect macroscopique est sensiblement le même que dans la sclérose tuberculeuse de la rate ; le volume et le poids sont d'ordinaire un peu diminués, bien que parfois l'hypertrophie traduise la congestion et surtout l'hyperplasie de la pulpe. La capsule est épaisse, souvent atteinte de périsplénite. Les trabécules pulpaires sont toujours visibles.

Au premier examen, les coupes apparaissent homogènes ; cet aspect tient à l'infiltration très dense de la pulpe rouge, qui donne des contours imprécis aux corpuscules de Malpighi et aux manchons périartériels de pulpe blanche. Mais il est facile de reconnaître que celle-ci a ses dimensions, son aspect, son activité habituels.

Nous ne décrirons pas à nouveau les lésions de sclérose capsulaire, trabéculaire et vasculaire. Le tissu splénique proprement dit est respecté. C'est tout au plus si, au niveau de la pulpe blanche comme des cordons de Billroth et des parois des sinus, il est possible de découvrir de fines fibrilles conjonctives, se colorant en rose par le Van Giesen, et formant un réseau très lâche et très ténu.

Les modifications essentielles intéressent le réticulum pulpaire. Celui-ci forme normalement une vaste trame protoplasmique, de nature plasmodiale, réticulée et semée de noyaux clairs, sur laquelle reposent les éléments des cordons et des corpuscules. Chez les tuberculeux présentant une anémie marquée nous avons toujours constaté des transformations profondes de ce réticulum, liées à son hyperplasie et à la multiplication de ses noyaux.

Cette prolifération des éléments du réticulum est facile à apprécier ; par la coloration claire et homogène de leur protoplasme, par le volume de leur noyau, sa différenciation chromatique et sa faible colorabilité, ils tranchent sur les cellules lymphoïdes, plus petites, à noyau foncé et homogène, à mince sertissure protoplasmique, qui, avec les

plasmazellen forment la presque totalité des cellules pulpaires. Cependant, au niveau des corpuscules de Malpighi et des manchons pulpaires périartériels, l'abondance des cellules lymphoïdes masque souvent l'hyperplasie du réticulum.

Selon que les noyaux restent inclus dans la nappe plasmodiale ou qu'ils s'isolent, selon qu'ils évoluent vers le macrophage ou vers le fibroblaste, on peut distinguer deux aspects essentiels dans la rate de l'anémie tuberculeuse.

1° RATE EN RÉACTION MACROPHAGIQUE

Dans ce premier type, les cordons de Billroth, et, à un moindre degré, les corpuscules de Malpighi, sont parsemés d'un nombre considérable de macrophages qui parfois ne s'isolent pas de la nappe plasmodiale du réticulum, mais le plus souvent s'en détachent, en s'entourant d'une large enveloppe de protoplasme clair et homogène. Le noyau ovalaire, un peu réniforme, est souvent refoulé par des enclaves à la périphérie.

Dans le cas où la réaction est minime, les macrophages pulpaires sont comme perdus au milieu des éléments habituels des cordons ; mais cette réaction peut devenir prépondérante, constituer la majeure partie du tissu pulpaire et entraîner la dispersion et la raréfaction des cellules lymphoïdes.

L'activité macrophagique se traduit par le nombre considérable des éléments, par leurs dimensions, leur polymorphisme ; les cellules multinucléées se rencontrent avec abondance ; il n'est pas rare de constater des karyokinèses.

Presque toujours, en pareil cas, le tissu splénique contient en nombre assez considérable les éléments que l'on

décrit sous le nom de mégacaryocytes spléniques ; ce sont des cellules volumineuses, à protoplasme clair, acidophile, dont le noyau finement chromatique est multiple ou d'aspect bourgeonnant, parfois représenté par un boyau replié et pelotonné sur lui-même.

Nous croyons que c'est par une fausse interprétation que l'on voit dans cet élément un indice de la réaction myéloïde de la rate, et qu'on l'identifie dans sa morphologie et sa fonction avec le mégacaryocyte médullaire. Il est moins volumineux que ce dernier, son protoplasme se colore moins nettement, le polymorphisme de son noyau est moindre. Il nous semble plus exact de rattacher ce prétendu mégacaryocyte splénique, distinct naturellement des éléments dignes de ce nom qui se développent dans la rate myéloïde, à une évolution spéciale du macrophage plasmodial, qui donne ainsi une nouvelle preuve de l'intensité de sa multiplication.

Les cellules qui bordent les sinus participent également à la réaction macrophagique. Elles augmentent de volume, forment au sinus un revêtement facilement reconnaissable par suite de son développement ; souvent elles se détachent, tombent dans la lumière du sinus, et il n'est pas rare de les voir surchargées d'enclaves.

2° RATE EN RÉACTION FIBROBLASTIQUE

Les cellules nées de la prolifération du réticulum splénique évoluent, dans cette seconde forme, vers la cellule conjonctive jeune. Elles constituent des éléments fusiformes à protoplasme clair, dont le noyau volumineux, allongé selon l'axe de la cellule, est occupé par un fin réseau chromatique.

Ces fibroblastes sont jeunes et correspondent à coup sûr

aux premiers stades de différenciation des cellules du réticulum, car leur protoplasme est fortement basophile, leur noyau en pleine activité, et surtout ils n'élaborent pas de substance collagène.

Ils se présentent rarement sous l'aspect d'éléments isolés; ils se groupent en amas serrés et forment des traînées qui parcourent les cordons, s'appliquent à la paroi des sinus et refoulent les éléments lymphoïdes.

***

La classification que nous venons d'établir n'a pas d'autre utilité que de mettre en lumière deux aspects essentiels de la rate, qui prédominent l'un ou l'autre selon les cas. Mais chacune de ces deux réactions ne se présente pas isolément. La réaction des parois des sinus, notamment, est constante ; les macrophages et les fibroblastes se mêlent intimement dans les cordons pulpaires, dans des proportions variables.

Le mode de la réaction n'a donc qu'une importance secondaire. Il ne fait que traduire, lorsque le développement des fibroblastes est prépondérant, un acheminement plus direct et sans doute plus rapide vers la sclérose. Ce qui est essentiel, c'est que les deux réactions sont le double aspect d'un même processus qui prend naissance au niveau du réticulum et aboutit à la formation d'une masse conjonctive jeune, d'où tout tissu de sclérose adulte est exclu.

Ce sont ces caractères qui nous permettent d'établir une analogie entre les lésions de la rate dans les anémies tuberculeuses et la *sclérose hypertrophique pulpaire* que Gauckler (1) a décrite, dont il a fait l'altération spécifique de

(1) Gauckler, De la rate dans les cirrhoses et des cirrhoses de la rate (Thèse de Paris, 1905).

la rate cirrhotique et que ni les congestions répétées, ni les infections aiguës ou chroniques, et en particulier la tuberlose, ne seraient capables de reproduire. Elle manquait dans la presque totalité des rates tuberculeuses examinées par Gauckler, et si dans trois cas cet auteur put la constater, il existait, pour justifier son existence, une cirrhose tuberculeuse du foie. Elle traduisait cette cirrhose et non l'infection tuberculeuse.

Des observations que nous rapportons plus loin, et qui témoignent de l'aspect des lésions que nous avons constatées, nous avons eu le soin d'écarter celles où la sclérose hypertrophique pulpaire aurait pu être imputée à une cirrhose hépatique concomitante. Nous n'avons retenu que les faits où le foie ne présentait pas les altérations de l'hépatite scléreuse.

Dans la majorité des cas, il était en dégénérescence graisseuse plus ou moins étendue; il contenait souvent des tubercules. Le tissu conjonctif avait son développement normal. Tout au plus pouvait-on, dans quelques cas, noter une fibrillation légère éparse parmi les travées cellulaires, — nullement comparable en tous cas aux lésions qui caractérisent les cirrhoses proprement dites du foie.

Nous devons signaler quelques faits où, malgré l'anémie parfois intense, la rate à l'autopsie était souvent tuberculeuse, et ne présentait pas les lésions de la sclérose hypertrophique pulpaire. Dans la plupart de ces faits il s'agissait de tuberculose à évolution rapide, où l'anémie était apparue récemment et n'avait pas eu le temps de modifier le parenchyme splénique.

Dans un cas, notamment, la rate était congestionnée, il y avait de la diffusion folliculaire. Mais la réaction du réticulum était à peine ébauchée, les surcharges pigmentaires très réduites; les hématophages faisaient défaut. En revan-

che, la moelle osseuse n'offrait pas seulement l'image d'une activité hématopoiétique considérable ; elle était aussi le siège d'une destruction globulaire intense. Elle exerçait donc une véritable fonction de suppléance, nécessitée par l'inactivité de la rate. Nous aurons à revenir sur de pareils faits.

L'emploi que nous faisons, pour désigner les altérations de la rate qui accompagnent les anémies tuberculeuses, du terme de sclérose hypertrophique pulpaire pourra, à vrai dire, paraître impropre et injustifié, si l'on se reporte à la définition précise que Gauckler en a donnée.

Il est facile en effet, dans la plupart des cas, de distinguer la rate des tuberculeux anémiques de la rate cirrhotique.

La rate cirrhotique est toujours hypertrophiée ; son poids varie entre 180 gr. et 1200 gr. ; la sclérose n'apparaît pas à l'examen macroscopique ; la rate tuberculeuse est au contraire diminuée de volume, son poids ne dépasse pas 300 gr. Elle présente des lésions de sclérose capsulaire et pulpaire constatables à l'œil nu.

Cette différence se poursuit à l'examen microscopique. La rate cirrhotique est pauvre en fibroblastes et en tissu conjonctif adulte. Celui-ci au contraire dans la rate tuberculeuse épaissit la capsule, les travées, les parois vasculaires, et se retrouve souvent dans le tissu pulpaire sous la forme d'un fin réseau fibrillaire. Cette sclérose adulte paraît être l'agent de l'atrophie splénique. Elle s'oppose à l'action hypertrophique de la sclérose jeune, développée dans la pulpe. Elle semble même pouvoir apparaître au niveau de celle-ci et être liée à la multiplication des fibroblastes qui, en élaborant du collagène, édifient du tissu conjonctif adulte.

L'on est donc en droit de distinguer ces deux aspects

pathologiques de la rate, encore que dans certains cas les différences s'atténuent singulièrement. La rate cirrhotique peut avoir un volume sensiblement normal, la rate tuberculeuse être au contraire hypertrophiée; les épaississements scléreux peuvent manquer dans celle-ci, et la réaction macrophagique apparaître comme l'unique ou tout au moins l'essentielle modification de l'organe.

Si nous avons adopté le terme de sclérose hypertrophique pulpaire pour désigner les altérations de la rate de l'anémie tuberculeuse, c'est qu'à travers les dissemblances anatomiques, un lien unit ces altérations à celles de la rate cirrhotique, et qu'une même appellation peut leur convenir, en les envisageant au point de vue de leur pathogénie et de leur mécanisme.

Une semblable analogie ne doit pas nous étonner. Ribadeau-Dumas (1) puis Gauckler ont montré quelles relations étroites unissaient les réactions macrophagiques du réticulum à l'activité hémolytique de la rate. Nous pensons qu'une pareille interprétation est valable pour expliquer les réactions spléniques au cours de l'anémie tuberculeuse. La sclérose hypertrophique pulpaire ne serait donc pas spécifique de la rate cirrhotique ; elle serait l'aboutissant de tous les processus hémolytiques qui s'effectuent dans le tissu splénique.

L'ACTIVITÉ HÉMOLYTIQUE DE LA RATE

L'attestation de cette activité hémolytique, de cette « sollicitation érythrolytique » (Gauckler), est fournie par les surcharges pigmentaires, par les figures de macrophagie active dont Gauckler a donné une description minutieuse,

(1) Ribadeau-Dumas, Ictère et splénomégalie (Thèse de Paris, 1904).

et dont nous avons retrouvé tous les aspects dans la rate des tuberculeux anémiques.

Ce n'est que dans des cas très rares que nous avons constaté, au niveau de foyers hémorragiques ou dans des zones de congestion diffuse, des dépôts pigmentaires (érythrolyse passive de Gauckler). D'ordinaire, le pigment est inclus dans les macrophages. Il se présente sous la forme d'une fine poussière, ou de granulations, ou de véritables plaques ; certaines cellules ne contiennent que quelques grains, d'autres en sont bourrées, au point que l'amas pigmentaire masque le protoplasme et le noyau et semble diffuser hors des limites de la cellule. Le plus souvent, ce pigment possède les réactions histochimiques du fer : il prend une teinte bleue plus ou moins proche du bleu de Prusse, après passage dans une solution de ferrocyanure de potassium, puis dans une dilution d'acide chlorhydrique ; il vire au noir au contact du sulfure d'ammonium. Parfois ces réactions font défaut ; le pigment est encore proche de l'hémoglobine dont il tire origine, et garde sur les coupes une coloration jaunâtre.

Nous avons vu souvent voisiner sur la même préparation des dépôts pigmentaires à des stades inégaux de leur évolution, sans que nous puissions expliquer les raisons de la prépondérance de telle ou telle forme de pigment.

Les cellules pigmentaires sont isolées ou groupées en amas et en traînées ; elles sont représentées par les macrophages du réticulum des cordons, par les cellules pariétales des tissus, libres ou accolées à la paroi, plus rarement par les éléments du réticulum de la pulpe blanche.

Il arrive cependant qu'au niveau des corpuscules de Malpighi la réaction soit prépondérante. Nous rapportons trois observations (dans l'une, notamment, l'anémie avait évolué sur le mode pernicieux et aplastique), où des amas

considérables de macrophages pigmentaires occupaient les corpuscules de Malpighi et prenaient contact avec l'artériole centrale, lui formant même un véritable manchon. Ces macrophages, de dimensions considérables, bourrés de granulations ferriques, dissociaient et refoulaient les éléments lymphoïdes du corpuscule, au point que celui-ci pouvait manquer, et que la pulpe rouge était directement en rapport avec l'artériole.

Les inclusions pigmentaires se rencontrent avec une abondance très variable dans la rate des tuberculeux anémiques. Il ne nous a pas paru que cette abondance fût en rapport avec l'intensité de l'anémie. Elle semble dépendre plutôt du mode d'évolution de celle-ci. Dans les anémies rapidement constituées, où la déglobulisation est intense, ou dans les formes lentes brusquement aggravées, les dépôts pigmentaires sont à leur maximum. Ils sont diminués au contraire, et peuvent faire presque défaut, quand l'anémie évolue lentement, sans modifications appréciables, et quand s'établit une destruction globulaire, faible et continue.

Aussi bien, si l'on ne considérait que ces seules enclaves pigmentaires, on risquerait, dans bien des cas, de n'avoir pas la mesure exacte de l'activité hémolytique de la rate.

Il est fréquent de trouver des macrophages dont le protoplasme est chargé de débris de globules rouges ou d'hématies non encore désintégrées, reconnaissables à leur forme, susceptibles parfois de se teindre par l'orange, mais ayant d'ordinaire perdu leur hémoglobine et leurs affinités colorantes. Dans ce cas, la cavité du macrophage apparaît creusée de vacuoles régulières et pressées ; le noyau est écrasé et refoulé à la périphérie.

Ces macrophages occupent la cavité des sinus ou siègent dans les cordons pulpaires; parfois isolés et rares, ils for-

ment dans d'autres cas des amas considérables qui, au premier examen, pourraient être pris pour des nappes sanguines; une observation plus attentive montre que les hématies ou leurs débris sont englobés dans les macrophages, souvent de grandes dimensions, qui dissocient les éléments des cordons, dont les vestiges persistent au milieu d'eux, sous la forme de fibroblastes ou de cellules lymphatiques et plasmatiques.

Ces *hématophages spléniques* sont connus depuis longtemps : c'est à eux que correspondent, à coup sûr, les éléments que Lintvaref (1) a rencontrés récemment dans les veines et les sinus de la rate de la maladie de Banti, et qu'il a nommés érythrophages. Cet auteur a retrouvé ces mêmes cellules dans les maladies anémiantes, la tuberculose en particulier. Produits de l'activité du tissu splénique, elles représenteraient les agents essentiels de l'hémolyse.

Il est fréquent qu'à une hématophagie intense ne corresponde pas la formation de dépôts pigmentaires importants dans la rate. Cette contradiction, à notre avis, n'est qu'apparente. L'existence d'inclusions pigmentaires intraspléniques suppose une destruction d'hématies assez abondante pour qu'une partie du pigment dérivé puisse s'emmagasiner dans la rate, tandis que le reste des débris hématiques est utilisé par la moelle osseuse pour alimenter en hémoglobine les hématies de nouvelle formation.

Dans la tuberculose, il est fréquent que l'anémie reste stationnaire et, à un stade relativement peu avancé ; il est vraisemblable que l'hématopoièse est proportionnée à l'intensité de l'hémolyse et nécessite la totalité de l'hémoglobine libérée. S'il en est ainsi, la présence de dépôts pigmentai-

(1) Lintvaref, La destruction intrasplénique et intrahépatique des corpuscules rouges du sang, dans les conditions normales et pathologiques (*Ann. de l'Institut Pasteur*, nos 1 et 2, 1912).

res dans les macrophages spléniques traduit l'augmentation de l'activité hémolytique de la rate. Mais l'on pourrait concevoir aussi qu'elle fût l'indice d'une insuffisance hématopoiétique de la moelle osseuse, incapable d'employer les matériaux qui lui sont fournis. Si, dans la majorité des faits que nous avons observés, l'activité médullaire permettait de refuser une semblable interprétation, il en est d'autres où l'on notait un épuisement de la moelle, et même l'absence de tout indice de son activité.

Nous avons recherché si, dans le foie et dans les ganglions lymphatiques, l'hémolyse s'effectuait également, et si à leur niveau s'opérait l'élaboration pigmentaire aux dépens des hématies incluses dans les macrophages spléniques. En aucun cas nous n'avons constaté de surcharge de pigment ferrique dans le foie, si ce n'est dans quelques cellules de Kupffer.

Nous n'avons jamais constaté l'hypertrophie des ganglions du hile de la rate. Dans un cas, en l'absence d'altérations pancréatiques, il existait un volumineux ganglion sur le trajet des vaisseaux spléniques.

Nous avons, outre les lésions tuberculeuses, noté une hyperplasie considérable des ganglions, portant sur les éléments lymphoïdes et sur le réticulum, mais jamais de surcharge pigmentaire ni de signes de destruction globulaire.

Ajoutons enfin que nous n'avons pas constaté, au niveau de la rate, du foie ou des ganglions l'existence d'une réaction myéloïde.

CHAPITRE III

LES RÉACTIONS ET LES ALTÉRATIONS DE LA MOELLE OSSEUSE DANS LES ANÉMIES TUBERCULEUSES

Ainsi que nous l'avons fait pour la rate, nous avons recherché si la moelle osseuse était modifiée au cours des anémies tuberculeuses, si un rapport étroit existait entre son mode de réaction et le degré de l'anémie, de sorte qu'il fût possible, sur la constatation des seuls caractères hématologiques et cliniques, de déduire l'état du tissu médullaire.

En réalité, les aspects que revêt la moelle osseuse sont infiniment plus malaisés à interpréter que ceux présentés par la rate. Nous verrons plus loin que ce n'est que de façon très artificielle qu'on peut les ramener à quelques types ; entre les catégories établies tous les intermédiaires existent.

La difficulté tient aussi à ce que des causes multiples, souvent difficiles à préciser, sont susceptibles de provoquer l'activité du tissu médullaire.

Il est en général facile, au cours d'une tuberculose anémiante, d'éliminer les différents facteurs susceptibles d'entraîner des modifications de la rate.

Le fait de ne pas constater de lésions concomitantes de cirrhose de foie, l'absence d'infections ou d'intoxications antérieures (syphilis, alcoolisme, paludisme principale-

ment), l'absence d'hémorragies non tuberculeuses importantes et répétées, constituent des arguments sérieux pour que l'on puisse, avec de grandes chances de certitudes, rapporter à l'anémie les lésions spléniques. D'autre part, seul un processus longtemps poursuivi est capable de provoquer ces lésions, et cette considération permet d'écarter les infections aiguës qui peuvent survenir au cours de l'évolution de la tuberculose.

Il est loin d'en être ainsi pour l'interprétation des modifications de la moelle osseuse. Il suffit de se rappeler avec quelle facilité, et pour quelles causes minimes, souvent inappréciables, ce tissu entre en réaction.

Dans certaines conditions pathologiques, au cours de déperditions ou de destructions sanguines, au cours d'intoxications ou d'infections, la fonction médullaire des os plats devient insuffisante, la moelle des os longs cesse d'être constituée par un tissu cellulo-adipeux et retrouve les caractères d'activité qu'elle présentait à la période fœtale.

La tuberculose réalise les conditions multiples capables de provoquer la reviviscence médullaire. Maladie infectante, entraînant une polynucléose sanguine considérable, elle met en jeu l'activité myélocytaire de la moelle. Et en même temps, à cause de l'anémie liée à son évolution ou aux hémorragies intercurrentes, elle détermine une augmentation de l'hématopoièse normale.

Il est souvent difficile de dissocier ces deux agents de réaction médullaire ; ils se trouvent d'ordinaire associés, car c'est, nous l'avons vu, chez les tuberculeux cachectiques, à lésions ouvertes, à grandes oscillations thermiques, que se rencontrent les anémies les mieux caractérisées.

Il faut se demander également dans quelle mesure une affection associée ou intercurrente n'est pas susceptible de provoquer les réactions de la moelle. Une infection, même

en ne réveillant que l'activité myélocytaire de la moelle, met celle-ci dans un état tel, qu'elle répond à coup sûr plus facilement qu'une moelle au stade de repos fonctionnel aux incitations s'adressant à son pouvoir hématopoiétique.

Enfin, en dehors des causes qui souvent nous échappent, à la tuberculose peuvent s'associer des processus pathologiques, capables à eux seuls de déterminer l'anémie. Nous rapportons notamment l'observation d'une brightique, à forme azotémique, présentant probablement de ce fait une anémie qui prit l'allure d'une anémie pernicieuse au cours d'une tuberculose galopante.

En réalité, ces différents problèmes, dont nous venons de donner un aperçu rapide, ne se posent que dans un nombre limité de cas. Ce sont ceux où la moelle est en réaction myélocytaire marquée, tandis que la réaction normoblastique n'est qu'ébauchée. On peut alors se demander si cette réaction, comme l'a soutenu Dominici (1), n'est pas liée à l'infection, au même titre que la réaction myélocytaire facteur de la polynucléose sanguine, et si l'augmentation du nombre des normoblastes ne traduit pas un mode de défense de l'organisme contre l'infection, plutôt qu'un processus en rapport avec la réparation sanguine.

De pareils cas ne présentent, au point de vue qui nous occupe, qu'un intérêt secondaire. Quelle que soit la cause qui ait déterminé la réaction normoblastique, que le motif invoqué par Dominici soit valable, ou que, explication qui nous paraît plus plausible, cette réaction tienne à ce que la moelle ne prolifère suivant un seul mode que dans des cas très rares, — il est évident que la production d'hématies nucléées est alors trop faible pour pouvoir être interprétée isolément. Elle est subordonnée à la réaction myélocytaire; celle-ci, dans la majorité des cas, caractérise la tuberculose

(1) Dominici, Globules rouges et Infection (Thèse de Paris, 1903).

elle est en rapport avec l'infection tuberculeuse, peut-être aussi — le fait est discutable — avec les infections surajoutées; mais elle n'est pas influencée par le degré de l'anémie.

La réaction myélocytaire neutrophile de la moelle, dont l'interprétation peut être soumise à certaines réserves, ne répond pas à la totalité des faits. Parmi les moelles que nous avons examinées,un certain nombre étaient loin d'offrir cet aspect classique, tel que M. Josué en a donné la description dans sa thèse (1). Si la nature, sinon l'intensité de la réaction myélocytaire, se modifie peu, en revanche les variations de la formule érythroblastique de la moelle sont nombreuses.

Nous rapportons un certain nombre de faits qui répondent aux modalités diverses de l'hématopoièse médullaire. Celles-ci ne paraissent pas avoir jusqu'ici attiré l'attention. M. Josué notamment ne fait mention dans sa thèse que de la présence, plus ou moins fréquente, de normoblastes à côté de myélocytes, mais dans une proportion qui n'est jamais suffisante pour modifier profondément les caractères de la moelle osseuse des tuberculeux.

En réalité, il est des cas où cette réaction atteint un développement considérable, où elle égale la réaction myélocytaire, la dépasse même. Dans les cas extrêmes, dont nous avons observé des exemples, la réaction myélocytaire disparaît presque au niveau de la moelle fémorale, dont les érythroblastes constituent presque les seuls produits.

Mais il est rare que dans ces cas, où l'hématopoièse est l'indice essentiel de l'activité médullaire, la moelle osseuse produise uniquement des normoblastes. Les mégaloblastes

(1) Josué, Moelle osseuse des tuberculeux et histogénèse du tubercule. (Thèse de Paris, 1898).

apparaissent, et nous les avons rencontrés assez souvent pour que nous soyons tentés d'en faire un des modes essentiels de réaction médullaire chez les tuberculeux.

De tels modes de réaction ne peuvent relever de l'infection. S'il est de règle, comme Dominici l'a montré, qu'une infection détermine une réaction normoblastique de la moelle, pouvant entraîner le passage d'hématies nucléées dans la circulation, l'activité myélocytaire reste toujours prépondérante, et il n'est pas d'exemple de moelle osseuse ayant réagi contre une infection sur le seul mode érythroblastique.

Il faut donc rechercher une autre explication. Celle-ci ne peut être satisfaisante qu'à la condition de montrer, dans la poussée hématopoiétique de la moelle, l'indice d'une réaction liée à l'anémie, quelle que soit la cause de celle-ci.

Nous aurons à nous demander dans quelle mesure existe un rapport étroit entre les données hématologiques et cliniques et les réactions médullaires. Nous ne voulons, pour l'instant, après avoir montré combien il est légitime de ranger dans les cadres des anémies tuberculeuses les réactions érythroblastiques de la moelle, que décrire les aspects essentiels de ces réactions.

Ces aspects sont nombreux, et, de l'un à l'autre, des formes de passage existent. L'on peut cependant les classer dans les catégories suivantes :

1° *Moelle à réaction neutrophile ;*

2° *Moelle à réaction mixte ;*

3° *Moelle à réaction érythroblastique prédominante ;*

4° *Moelle en état d'insuffisance fonctionnelle, ou à activité formative déviée :*

5° *Moelle avec tubercules ;*

6° *Moelle scléreuse ;*

7° Il faudrait ajouter, pour être complet, *la moelle*

amyloïde, que M. Josué a étudiée, mais dont nous n'avons pas rencontré d'exemple.

***

Nous avons établi notre description d'après les coupes de moelle diaphysaire fémorale. Ce n'est pas seulement parce qu'elle offre les modifications les plus importantes, c'est aussi parce qu'il nous a paru plus logique d'étudier séparément, de distinguer même les réactions de la moelle diaphysaire et celles de la moelle des épiphyses et des os plats. Cette dernière à l'état normal est en activité, tandis que l'apparition des signes de rénovation, dans une région habituellement inactive comme l'est la moelle diaphysaire, est la preuve de l'existence d'un processus anormal.

On verra plus loin que la réactivation de la moelle diaphysaire se fait surtout, et parfois de façon exclusive, sur le mode érythroblastique. En pareil cas, il existe cependant une polynucléose sanguine considérable; il est très vraisemblable que les polynucléaires tirent surtout leur origine de la moelle des épiphyses et des os plats. On peut donc concevoir une dualité fonctionnelle, une véritable dissociation de l'élaboration médullaire : la moelle normalement active contient surtout des myélocytes, d'où dérivent les polynucléaires, tandis que la moelle diaphysaire est surtout érythroformative.

Nous n'avons pas trouvé la preuve nette d'une telle dissociation. Sans doute la moelle diaphysaire peut être exclusivement érythroformative, mais le plus souvent elle édifie, en proportions variables, des éléments blancs et rouges. Et surtout nous n'avons pas rencontré des moelles d'épiphyses ou d'os longs, exclusivement constituées par des myélocytes. Toujours elles donnent naissance à des cellules hémoglobiniques.

Cependant, jamais celles-ci ne revêtent un type anormal, nous n'avons pas rencontré de mégaloblastes dans les moelles sternales, costales, claviculaires ou rachidiennes. Toujours la réaction myélocytaire s'est montrée prépondérante.

***

Au seul examen macroscopique les différentes moelles osseuses donnent d'ordinaire chez les tuberculeux des signes de leur activité.

A la place du cylindre graisseux, qui normalement remplit le canal central diaphysaire, existe une moelle augmentée de volume, rosée ou rouge, qui tombe au fond du vase ou flotte entre deux eaux, suivant que la graisse a plus ou moins disparu.

Au niveau des os plats, l'activité se traduit par la coloration rouge intense du tissu qui remplit les aréoles, et souvent aussi par une augmentation de volume de la portion spongieuse de l'os. Ce phénomène est surtout manifeste dans le manubrium sternal, dont l'épaisseur peut être augmentée, et où l'hyperplasie médullaire atteint parfois de telles proportions, que la moelle rouge, rutilante, semble former une couche continue, d'où toutes travées osseuses ont disparu. Il n'est pas impossible que les manifestations que les tuberculeux accusent si fréquemment dans leur système osseux (douleurs spontanées, sensibilité à la pression), soient liées aux modifications de la moelle. Ce serait un phénomène analogue à celui que l'on décrit dans la leucémie aiguë, et que l'on considère comme un signe précoce de cette affection.

Ces transformations sont surtout accusées quand la moelle est en transformation myélocytaire. C'est, nous allons le voir, dans cette moelle infectieuse, que l'hyper-

plasie atteint son plus grand développement. Cependant il est impossible de déduire du seul examen macroscopique le mode de réaction de la moelle.

1°.— Moelle à réaction neutrophile.

Elle présente les caractères classiques de la moelle osseuse des tuberculeux. M. Josué en a donné la description dans sa thèse. Nous ne la décrivons que pour être complets, et surtout parce qu'elle offre la première ébauche de la réaction normoblastique qui s'accentue dans les autres formes.

Elle ne rentre pas, nous l'avons dit plus haut, dans le cadre des faits que nous étudions. Elle n'est nullement l'indice d'une réaction hématopoiétique. C'est une moelle d'infection, qu'elle soit en rapport avec l'infection tuberculeuse elle-même ou avec les infections qui, selon une théorie très contestable, pourraient modifier sa symptomatologie en se surajoutant à elle.

La moelle diaphysaire est rouge, ferme, homogène; la réaction est toujours intense. Les éléments n'occupent pas seulement les interstices qui séparent les vésicules adipeuses; tantôt ils se disposent en cordons, tantôt ils forment des amas pleins, au milieu desquels les cellules graisseuses ont disparu.

La réaction médullaire se développe presque exclusivement aux dépens des myélocytes neutrophiles et, à un moindre degré, des myélocytes éosinophiles et basophiles. Ceux-ci sont toujours très rares. En revanche, il est des cas où les myélocytes éosinophiles sont assez nombreux; leur abondance forme alors un contraste remarquable avec leur absence du sang, absence qui est presque de règle dans les formes graves de tuberculose.

L'activité myélocytaire de la moelle se traduit par des cinèses en nombre considérable. On rencontre également des myélocytes, — reconnaissables à leur noyau clair qu'entoure une couche plus ou moins épaisse de protoplasme foncé, basophile, dépourvu de granulations, — et répondant à la description des myéloblastes ou myélocytes agranuleux, orthobasophiles de Dominici.

Par contre, la moelle osseuse des tuberculeux se caractérise par l'absence presque complète d'éléments de la série lymphocytaire. Si l'on met à part les cas très rares où la formation de lymphocytes traduit seule l'activité déviée d'une moelle épuisée ou insuffisante, nous n'avons trouvé qu'à titre exceptionnel des lymphocytes ou des moyens mononucléaires dans le tissu médullaire.

Les mégacaryocytes se rencontrent dans des proportions très irrégulières; le nombre des hématies nucléées est également très variable : elles se présentent isolées et à des intervalles très espacés, ou bien groupées en amas; tous les intermédiaires se voient entre les cas où elles font presque défaut et ceux où elles existent en nombre sensiblement égal à celui des myélocytes.

Dans la moelle à réaction neutrophile, les hématies sont presque toujours acidophiles; les figures de division sont exceptionnelles ; les normoblastes se présentent pour la plupart avec un noyau rétracté, central ou excentrique.

Aux éléments de la moelle osseuse se mêlent des polynucléaires neutrophiles.

2° — Moelle à réaction mixte.

Nous désignons sous ce nom les moelles où les réactions myélocytaires et érythroblastiques se développent

dans des proportions sensiblement équivalentes, avec prédominance tantôt de l'une, tantôt de l'autre.

Dans la majorité des cas, l'activité de la moelle est d'une intensité moindre que dans la forme précédente. Il est plus rare de trouver des amas pleins et homogènes de cellules médullaires. La réaction se développe surtout dans les espaces qui séparent les vésicules graisseuses de la moelle, et qu'occupent à l'état normal des fibrilles et des cellules conjonctives. La trame médullaire et la disposition aréolaire restent visibles.

Dans les cordons cellulaires se mêlent intimement éléments rouges et blancs ; au milieu d'eux les mégacaryocytes sont en nombre sensiblement normal.

Les myélocytes neutrophiles constituent à eux seuls presque tous les éléments de la série myélocytaire. Par leur noyau clair, arrondi ou réniforme, finement réticulé et contenant un ou deux nucléoles acidophiles bien visibles, par les granulations de leur protoplasme, par leur plus grand volume, ils se distinguent facilement des normoblastes : ceux-ci se présentent à des stades variables de leur développement. Leur protoplasme est tantôt orangeophile, tantôt polychromatophile ; le noyau est parfois volumineux, régulier, sa chromatine épaisse ; il siège au centre ou à la périphérie de la cellule. Il est fréquemment en karyokinèse. Dans d'autres cas, le noyau forme une petite masse noire, contractée, très homogène ; rejeté à la périphérie, il donne souvent l'image de l'expulsion totale ou partielle de sa chromatine hors de la cellule. Dans d'autres cas, il se résout dans le corps globulaire en petites granulations, dont la réunion peut donner naissance à des figures variées, souvent trifoliées, ou simuler une division cellulaire.

3°. — Moelle à réaction érythroblastique prédominante.

Il est difficile d'en donner une description s'appliquant à tous les cas. Tous les degrés se rencontrent, les éléments des séries hématiques et myélocytaires se mêlent en des proportions très variables. Les myélocytes peuvent être en si petit nombre qu'il faut parcourir plusieurs champs microscopiques avant de découvrir l'un d'eux.

Il est très rare que, dans de tels cas où domine la réaction érythroblastique, celle-ci soit constituée par les seuls normoblastes. Les mégaloblastes en sont des éléments fréquents, et, nous l'avons dit plus haut, caractéristiques de la moelle osseuse des tuberculeux anémiques.

Les proportions relatives des normoblastes et des mégaloblastes sont très variables ; il est des cas où la réaction mégaloblastique n'est qu'ébauchée, d'autres où elle est prédominante. Toujours mégaloblastes et normoblastes sont intimement mêlés, sans qu'il y ait apparence de systématisation topographique.

Tandis que dans un certain nombre de cas nous avons vu la réaction mégaloblastique manquer, en revanche nous ne l'avons pas rencontrée seule ; elle accompagnait toujours une réaction normoblastique.

Notons que nous n'avons jamais relevé la présence de microblastes dans la moelle osseuse.

Les cellules médullaires se disposent d'ordinaire en cordons dans l'intervalle des vésicules graisseuses, laissant celles-ci se dessiner nettement. Cette règle est loin d'être absolue ; sans atteindre le degré de prolifération des moelles en réaction neutrophile, il arrive que l'hyperplasie des

moelles érythroblastiques soit plus intense. Dans un cas que nous rapportons (obs. 11), elle était telle que le tissu adipeux avait presque totalement disparu ; la moelle formait une nappe continue, sur laquelle se détachaient, en nombre exceptionnel, des sinus congestionnés. La disposition de cette moelle osseuse lui donnait un aspect assez comparable à celui de la pulpe rouge de la rate.

La réaction myélocytaire, plus ou moins ébauchée, avons-nous dit, est presque uniquement représentée par des myélocytes neutrophiles ; il est rare de rencontrer des myélocytes éosinophiles ; les myélocites basophiles sont exceptionnels.

Les normoblastes offrent les caractères que nous avons précédemment décrits. La proportion des éléments orangeophiles et polychromatophiles semble égale. Nous n'avons que très rarement rencontré des éléments à protoplasme basophile, à chromatine nucléaire disposée en rayons de roue, et répondant à la description des cellules souches de normoblastes. En revanche, les karyokinèses sont extrêmement nombreuses (plaques équatoriales ou figures bipolaires) ; elles voisinent avec des éléments expulsant leur noyau ou des fragments de celui-ci, ou émiettant leur substance nucléaire dans le protoplasme.

Les mégaloblastes se distinguent facilement des normoblastes par leurs dimensions. Ils forment des cellules ovalaires, à protoplasme éosinophile, orangeophile, ou plus souvent polychromatophile.

Un grand nombre répondent à la description du métrocyte d'Engel : le noyau est rejeté à la périphérie de la cellule et forme une petite masse chromatique, homogène et très sombre. D'autres possèdent un noyau également excentrique, formé d'une masse de chromatine plus volumineuse et de forme arrondie. Certains de ces noyaux pycnotiques

sont en voie d'expulsion totale ou partielle ; il en est qui fragmentent leur substance nucléaire, et constituent ainsi les figures de dégénérescence dont nous parlons plus loin.

Un grand nombre de mégaloblastes donnent des signes d'activité ; leur noyau très volumineux, à contours réguliers, occupe une grande partie de la cellule ; la chromatine se différencie en amas épais ; elle se dispose souvent en rayons de roue ; ce noyau peut être contenu dans une cellule à protoplasme fortement basophile et répondant à la cellule souche de mégaloblaste.

Nous avons toujours constaté, quand la réaction mégaloblastique était accusée, un grand nombre de karyokinèses se présentant à tous les stades : différenciation des chromosomes, plaque équatoriale, figure bipolaire.

Il est facile de différencier les mégaloblastes des myélocytes, grâce à leur chromatine épaisse, souvent condensée, grâce aux réactions acidophiles ou polychromatophiles de leur protoplasme ; ils ne possèdent ni le noyau clair au fin réseau chromatique avec des nucléoles différenciés, ni les granulations du protoplasme des myélocytes. Le doute n'est pas permis lorsque le noyau est en voie d'expulsion ou d'émiettement.

L'HÉMOLYSE MÉDULLAIRE

En même temps qu'elle témoigne d'une activité hématopoiétique souvent considérable, la moelle osseuse est presque toujours le siège d'une destruction globulaire importante.

Celle-ci atteint dans certains cas une intensité dont nous n'avons trouvé l'équivalent dans aucune des descriptions antérieures. Il est classique en effet de décrire, dans la

moelle des anémies de type pernicieux, des macrophages chargés de pigments ou de débris d'hématies. Mais ils ne sont jamais très nombreux, au dire d'Aubertin (1), et comme l'exprime Rieux (2) dans un récent précis.

Dans la moelle des tuberculeux, au contraire, cette hémolyse peut atteindre une importance considérable. Elle n'est pas seulement représentée par l'activité de certains macrophages; le degré de la surcharge pigmentaire ne la mesure que très incomplètement. Elle se traduit dans certains cas par une dégénérescence des éléments nouvellement formés, si bien qu'on assiste simultanément, dans la même moelle, à un double travail de réparation et de destruction médullaire.

La surcharge pigmentaire est un fait constant, d'intensité variable, dans la moelle des tuberculeux anémiques. M. Josué (3) a montré l'existence d'amas considérables de pigments, sous la forme de grains plus ou moins volumineux et présentant les réactions du fer. Rarement libres dans le tissu médullaire, ces granulations sont d'ordinaire incluses dans le protoplasme des cellules ayant les caractères des macrophages. D'autres de ces macrophages englobent des hématies ou des débris d'hématies adultes ou nucléées, facilement reconnaissables. Il est souvent difficile de préciser l'origine de ces macrophages. Certains présentent une forme, une texture nucléaire qui les rapprochent des myélocytes; mais, leur protoplasme est clair, se teinte à peine par les colorants et ne contient pas de granulations. Il nous paraît plus vraisemblable de voir en ces macrophages les dérivés des cellules conjonctives que renferme normalement la charpente de la moelle osseuse.

(1) Aubertin, Les réactions sanguines dans les anémies graves symptomatiques et cryptogénétiques (Thèse de Paris, 1905, p. 96).

(2) Rieux, Précis d'hématologie et de cytologie. Paris, 1911.

(3) Josué, *loc. cit.*, p. 50.

Le plus souvent en effet le tissu médullaire est semé de fibroblastes, et tous les intermédiaires existent entre ceux-ci et les macrophages.

Nous n'avons vu qu'exceptionnellement le pigment ferrique ou les débris hématiques contenus dans le protoplasme des mégacaryocytes.

La surcharge pigmentaire que nous avons rencontrée, à des degrés très variables, dans tous nos examens de la moelle osseuse des tuberculeux anémiques, présente un maximum d'intensité dans les formes où la réaction érythroblastique domine et évolue sur le double mode normoblastique et mégaloblastique. Les macrophages pigmentaires se rencontrent dans les cordons médullaires, dans la lumière des sinus, au voisinage des artérioles. Dans un cas sur lequel nous reviendrons, la surcharge de pigment ferrique atteignait un développement considérable; elle était éparse dans toute la moelle. Autour des artérioles, dont la paroi était épaissie et les cellules proliférées, les macrophages très volumineux, chargés de gros grains de pigment, formaient une véritable gaine.

Ces surcharges pigmentaires massives coïncident d'ordinaire avec les phénomènes de *cytolyse* dont nous avons parlé. Ceux-ci atteignent exclusivement les mégaloblastes et respectent les normoblastes et les myélocytes; le contraste entre l'intégrité de ces derniers et les altérations des mégaloblastes est frappant, dans les moelles où l'activité myélocytaire est encore manifeste. Cette conservation des myélocytes, la netteté de la différenciation de leur noyau témoignent qu'il ne s'agit pas de phénomènes cadavériques développés aux dépens des mégaloblastes. Nous avons d'ailleurs fait les mêmes constatations sur des moelles recueillies quelques heures après la mort, à propos desquelles les altérations *post mortem* ne pouvaient être invoquées. L'in-

tégrité des normoblastes est difficile à expliquer. Peut-être les mégaloblastes répondent-ils à des formes plus fragiles dans la série érythroblastique. Il est à noter qu'à l'inverse des normoblastes et des hématies adultes ils sont rarement englobés dans les macrophages.

Il est possible de suivre cette destruction des mégaloblastes dans ses différents stades. Elle débute par l'apparition d'une zone claire, qui dessine un halo autour du noyau contracté. Cette zone claire s'agrandit, en même temps que le protoplasme prend un aspect vacuolaire et que ses contours s'estompent. Le noyau se morcelle, devient moins net, perd son élection chromatique ; au stade extrême, la cellule ne forme plus qu'un amas protoplasmique indifférencié et à limites imprécises, se teintant d'une façon massive par les colorants acides et paraissant se confondre insensiblement avec le tissu ambiant.

Dans d'autres cas, la dégénérescence cellulaire est annoncée par les modifications du noyau. Ces figures nucléaires se voient surtout dans des mégaloblastes dont le protoplasme s'hypertrophie, au point d'atteindre les dimensions d'un mégacaryocyte. La cellule, acidophile, aux contours mal dessinés, contient un noyau très polymorphe, dont la chromatine affecte les aspects les plus variés. Parfois, elle se divise en deux ou plusieurs lobes, d'où des aspects en haltères, en feuille de trèfle, etc. ; le plus souvent elle s'étire en un filament très foncé, de calibre irrégulier, pelotonné sur lui-même ou divisé en masses inégales, que réunissent de plus minces traînées chromatiques. C'est dans ces cas surtout qu'un observateur non averti, devant cette cellule de taille géante, ce noyau pelotonné, à aspect bourgeonnant ou multiple, pourrait penser à une forme spéciale de mégacaryocyte.

Plus rarement, la chromatine se fragmente en un grand

nombre de filaments, plus ou moins épars, et qui peuvent simuler d'assez près une figure de karyokinèse au stade de différenciation des chromosomes ou de formation de la plaque équatoriale ; mais ce simulacre d'activité nucléaire contraste avec la dégénérescence du protoplasme.

4°. — Moelles en état d'insuffisance fonctionnelle ou à activité formative déviée.

S'il est des cas où la réaction médullaire est totale et s'étend à toute l'étendue de la moelle diaphysaire, il en est d'autres où elle n'intéresse que certains segments ; et il n'est pas rare de voir, à côté de territoires où la production de cellules médullaires est assez intense pour donner aux tissus une apparence homogène et effacer le dessin des vésicules graisseuses, des zones souvent étendues, où les cellules érythrocytaires et myélocytaires font défaut, et dont les aréoles adipeuses, les fibrilles conjonctives, les sinus et les artérioles constituent les seuls éléments.

Cette disposition peut n'être qu'ébauchée : des zones inactives s'interposent au milieu des cordons médullaires ; dans d'autres cas, l'absence de réaction est prépondérante, les éléments médullaires sont réduits à des petits amas isolés et comme perdus au milieu d'une moelle graisseuse.

Cet aspect est bien connu ; l'on sait qu'il est réalisé avec toute sa rigueur dans l'anémie pernicieuse aplastique. Dans celle-ci, non seulement les moelles diaphysaires, mais aussi la moelle des os plats ne présentent pas le moindre indice d'activité ; elles sont réduites à l'état de tissu adipeux. Les hématies nucléées et les myélocytes font totalement défaut. A la non-activité de la moelle répond l'absence, dans le sang circulant, de tout signe de réparation.

Cette absence absolue de réaction médullaire constitue un des caractères essentiels de l'anémie aplastique, dont l'évolution, la symptomatologie, l'hématologie sont si spéciales que MM. Vaquez et Aubertin notamment en ont fait une entité morbide, distincte de toutes les autres formes d'anémie.

De pareils faits sont exceptionnels, et les observations indiscutables d'anémie aplastique, celles où non seulement la moelle fémorale, mais aussi les moelles sternale, claviculaires, costales et rachidienne ont été vérifiées, se réduisent à quelques-unes.

A vrai dire, il faudrait avoir examiné la totalité du tissu médullaire de l'organisme pour pouvoir affirmer à coup sûr qu'il n'existe aucun foyer en activité. Dans la majorité des cas où les données hématologiques et cliniques ont fait porter le diagnostic d'anémie aplastique, l'autopsie montre une moelle osseuse en insuffisance manifeste, mais qui traduit la survivance de sa fonction, soit par la présence de rares éléments médullaires, soit par une déviation de son activité et une production anormale.

Faut-il distraire de pareils faits du cadre de l'anémie aplastique ; doit-on, au contraire, en faire les chaînons (formes intermédiaires de M. Labbé, formes hypoplastiques de M. Chauffard) qui, dans le vaste groupe des anémies, servent de passage entre les cas où la moelle témoigne de son altération en produisant des éléments anormaux, et les cas où l'insuffisance médullaire est totale ? C'est une question dont nous n'avons pas à poursuivre la discussion dans ce travail, et sur laquelle d'ailleurs l'étude des anémies tuberculeuses n'apporte que des éclaircissements incomplets.

Nous n'avons pas en effet observé chez les tuberculeux d'anémie méritant, au sens strict du mot, le qualificatif

d'aplastique, et nous n'avons pas connaissance que de tels faits aient été publiés.

Rien ne nous permet donc de dire, en toute certitude, que la tuberculose peut réaliser le syndrome de l'anémie aplastique. Mais ce qui rend cette hypothèse vraisemblable, c'est qu'il nous a été donné, à deux reprises, de constater l'existence d'une insuffisance manifeste de la moelle. On verra, à la lecture des observations, que les deux faits ne sont pas comparables : dans l'un, c'est contre toute attente que la moelle se montra en état d'hypoplasie, puisque, peu de temps avant la mort, des hématies nucléées avaient été trouvées dans le sang ; dans l'autre cas, au contraire, une réaction médullaire très faible mais existante contredisait le diagnostic d'anémie aplastique fait du vivant du malade.

Dans l'obs. 16, concernant une azotémique dont l'anémie avait pris, parallèlement au développement d'une tuberculose à marche rapide, des caractères pernicieux, la moelle fémorale est graisseuse, sans sclérose adulte, en réaction fibroblastique ; elle ne renferme pas de dépôts pigmentaires. Les cellules médullaires forment des amas très espacés, contenant quelques normoblastes (10 normoblastes pour 100 hématies adultes), non polychromatophiles. Les mononucléaires agranuleux sont en majorité (71 p. 100 lymphocytes, 2 moyens mononucléaires, 1, 5 plasmazelle, 5 moyens mononucléaires à protoplasme basophile, — contre 14 myélocytes neutrophiles). La réaction des moelles costale, sternale et vertébrale est analogue.

Dans l'obs. 17, anémie pernicieuse considérée comme aplastique, ayant évolué en quelques mois, la réaction est à peine ébauchée dans les différentes moelles. Les cellules médullaires apparaissent isolées, perdues au milieu des hématies adultes, dans une moelle grasse, non sclérosée.

L'on compte un normoblaste non polychromatophile pour 200 éléments leucocytaires, parmi lesquels les lymphocytes sont en nombre prépondérant (79 lymphocytes, 1 lymphoblaste pour 5 myélocytes neutrophiles, 7 polynucléaires neutrophiles, 8 cellules conjonctives libres).

Cependant la moelle costale renfermait 50 myélocytes pour 48,8 éléments lymphocytaires. Elle contenait un normoblaste pour 300 éléments leucocytaires.

Ces deux cas présentent des caractères communs : la réaction normoblastique est extrêmement réduite (mais le seul fait de constater des hématies nucléées, même en nombre infime, s'oppose, selon MM. Vaquez et Aubertin, à la dénomination d'anémie aplastique) : les cellules du type lymphocytique prédominent dans la moelle ; dans un cas, elles constituent son seul mode de réaction ; dans l'autre, elles paraissent avoir peu à peu envahi son tissu et supplanté les autres éléments. De tels faits sont bien connus. Senator, Lesné, Clerc et Laederich, Blumer, de Massary et P. Weil, Devic en ont rapporté des exemples.

Notre observation 17 rentre dans la catégorie des faits évoluant comme l'anémie pernicieuse aplastique, et dans lesquels l'activité de la moelle ne se traduit que par la production d'éléments lymphoïdes, véritable tissu aberrant qui semble remplacer les éléments normaux et supprime l'hématopoièse.

L'observation 16 est plus complexe. Il est de toute évidence, si l'on se reporte à l'évolution de l'anémie, que la moelle osseuse a présenté tout d'abord son activité normale, et qu'elle n'a été envahie que secondairement par les éléments lymphoïdes. Nous avons eu l'occasion, dans le premier chapitre, de dire quel sens nous attachions, dans ce cas, au passage dans le sang circulant d'hématies nucléées. Bien loin d'en faire les témoins de l'activité hémato-

poiétique de la moelle, nous les avons considérées comme l'indice de l'épuisement du tissu érythroformateur, qui laisse passer dans la circulation, avant leur maturité, les rares érythroblastes qu'il contient encore.

Notre observation est à rapprocher d'une observation de Devic, rapportée par Accolas dans sa thèse (1), observation concernant une anémie pernicieuse métaplastique, type de maladie de Biermer, ayant évolué vers l'anémie aplastique, avec envahissement de la moelle par du tissu lymphoïde. Tandis que l'observation 17 rentre dans la catégorie des cas, encore très rares, plus ou moins justifiables du nom d'anémie aplastique, l'observation 16 au contraire nous paraît répondre à un ordre de faits qui seraient relevés avec plus de fréquence, si on les recherchait systématiquement. Il est vraisemblable que l'anémie tuberculeuse, à lente évolution, réalise souvent un état d'épuisement du tissu médullaire, et provoque une telle réaction.

Si l'on admet cette dernière hypothèse, on supprime en même temps les contradictions qui semblent exister entre les modes de réaction de la moelle osseuse des tuberculeux. Ces modes sont divers, mais leur diversité est fonction non seulement du degré de l'anémie, mais aussi du moment de son évolution.

A une anémie légère correspond un état de repos apparent de la moelle fémorale ; l'activité de celle-ci est réveillée quand l'anémie devient plus intense.

A un degré de plus, et surtout si l'état anémique se prolonge, la réaction médullaire cesse d'être régulière ; les éléments anormaux, les mégaloblastes notamment, font leur apparition ; l'anémie devient métaplastique. Enfin, dans les formes graves ou prolongées, la moelle traduit son épuise-

(1) Voir Accolas, L'Anémie pernicieuse aplastique (Thèse de Lyon, 1910).

ment par une hématopoièse insuffisante et en se laissant envahir par des éléments aberrants.

5° — Moelle avec tubercules.

La présence de tubercules dans la moelle osseuse a déjà été notée par M. Josué, qui en a donné une description dans sa thèse, et qui a consacré un long chapitre au mécanisme de leur édification et à la nature des éléments qui y prennent part.

Les tubercules apparaissent assez rarement dans la moelle, puisque M. Josué n'a trouvé qu'une seule moelle tuberculeuse, sur 14 cas examinés. De même, sur 35 moelles que nous avons étudiées, 3 fois seulement nous avons constaté la présence de tubercules.

Ils apparaissent en pleine moelle, sans siéger de préférence au voisinage d'un sinus ou d'une artériole. Ils se développent en adaptant leur forme au tissu de la moelle, et il n'est pas rare de voir, au milieu de la masse tuberculeuse, un orifice arrondi qui représente une vésicule graisseuse.

Ils sont circulaires, occupés à leur centre par une nappe caséeuse, dans laquelle siègent une ou plusieurs cellules géantes. Aux cellules épithélioïdes typiques qui entourent cette zone centrale nous avons trouvé mêlés comme l'avait déjà vu M. Josué, des éléments qui, par leur noyau clair, finement chromatique, rappellent les myélocytes, ou, plus souvent, s'identifient aux cellules conjonctives en réaction macrophagique. Il nous a semblé, notamment, pouvoir suivre tous les intermédiaires entre le macrophage de la trame conjonctive de la moelle et la cellule épithélioïde en dégénérescence caséeuse. M. Josué a d'ailleurs montré, en étu-

diant l'histogénèse du tubercule médullaire expérimental, que le bacille de Koch était tout d'abord englobé dans un macrophage dérivé du stroma conjonctif de la moelle, et que ce macrophage se transformait ensuite en cellule épithélioïde.

Dans la zone externe du tubercule sont disposés des éléments très variables. Ils sont surtout représentés par des cellules lymphoïdes, auxquelles se mêlent les éléments normaux de la moelle osseuse (myélocytes et normoblastes). Il est remarquable de voir combien la présence d'un tubercule modifie peu les réactions médullaires à son voisinage immédiat. Le plus souvent cependant la périphérie du tubercule est envahie par des fibroblastes ou par des cellules conjonctives à noyaux moins volumineux et moins allongés, éléments qui se mêlent à l'infiltration lymphoïde et atteignent la zone épithélioïde.

Nous n'avons pas rencontré de sclérose constituée au niveau des tubercules. Néanmoins, la prolifération des fibroblastes, la présence d'éléments conjonctifs à un stade plus adulte font prévoir que la sclérose était en voie d'organisation, mais n'a pas eu le temps de se constituer, étant donnée la date probablement récente de l'apparition des tubercules.

Il est difficile d'expliquer la présence de ces derniers dans la moelle osseuse. Leur rareté empêche d'admettre qu'ils aient une influence sur le mode de réaction du tissu médullaire. Tout porte à croire que ce sont des formations de la période terminale, liées à une dissémination des bacilles et greffées sur une moelle déjà modifiée.

M. Josué avait remarqué l'extrême rareté des bacilles de Koch dans ces tubercules, et les avait vus rapidement disparaître, au cours de l'évolution du tubercule expérimental. Nous n'avons, sur les coupes, pu mettre en évidence

le bacille de Koch qu'une seule fois, à l'intérieur d'une cellule géante.

Il serait difficile d'admettre que le bacille de Koch, si sa présence dans la moelle osseuse était un fait banal, n'entraînât pas plus souvent la formation de lésions tuberculeuses typiques. Et en effet, nous n'avons pu parvenir à le découvrir, en employant différentes techniques. Nous l'avons toujours recherché sur des frottis de moelles fémorale, sternale, costale et rachidienne.

Nous avons également utilisé la méthode de Ziehl sur les coupes de moelle fémorale.

Dans deux cas (obs. 17 et 9), où nous avons pu prélever la moelle fémorale encore fraîche, nous avons pratiqué sans résultat l'inoculation de fragments pulpés sous la peau de cobayes. L'une de ces inoculations concerne le cas d'anémie pernicieuse, en apparence aplastique, que nous avons suivi.

Enfin, nous avons, à huit reprises, essayé de déceler, dans une plus grande quantité de tissu médullaire, l'existence du bacille de Koch. Un cylindre de moelle fémorale isolé aseptiquement est finement pulpé; une partie de la graisse est dissoute dans l'éther, puis dans le xylol, et extraite par ce moyen. Le fragment est ensuite mis, pendant 24 heures, à 37°, au contact d'une solution d'antiformine. On centrifuge, après avoir ajouté une quantité d'alcool à 40° suffisante pour diminuer la densité du liquide, et permettre aux bacilles de se déposer au fond du tube. A plusieurs reprises, leur recherche a été rendue malaisée par la formation, après centrifugation, d'un culot trop volumineux, qui indiquait que l'action de l'antiformine avait été incomplète.

Dans aucun cas cette méthode ne nous a permis de découvrir le bacille de Koch.

6°. — Sclérose de la moelle.

Ce n'est donc pas à une action directe du bacille de Koch que l'on peut rapporter les réactions du tissu médullaire. Il en est de même des lésions scléreuses qui apparaissent, avec une assez grande fréquence, dans la moelle osseuse des tuberculeux.

Dans la plupart des cas, la sclérose se traduit par une fibrillation conjonctive très fine, développée dans les interstices des vésicules graisseuses. Elle se condense autour des artérioles et des sinus. A ces fibrilles se joignent des fibroblastes émanés des cellules conjonctives du stroma de la moelle ; leur production peut être assez importante pour qu'ils forment des traînées à travers le tissu médullaire. Le plus souvent, ces fibroblastes constituent des éléments isolés perdus au milieu des cellules de la moelle.

Parfois la sclérose n'est pas diffuse et se localise uniquement autour des vaisseaux.

Dans un cas, nous l'avons vu atteindre un développement important : elle entourait les artérioles d'un large anneau formé par du tissu conjonctif adulte; elle se poursuivait dans le tissu médullaire par une fibrillation réticulée qui, par places, se condensait en gros nodules ou en épaisses travées fibreuses. Ce tissu adulte s'accompagnait d'un nombre considérable de fibroblastes, réunis en traînées.

Cette sclérose ne doit pas être considérée comme le témoin de l'insuffisance fonctionnelle de la moelle. Dans le fait que nous venons de rapporter, la sclérose intense occupait une moelle hyperplasiée : inversement, dans les deux cas où nous avons pu constater que l'activité médullaire était épuisée, la sclérose faisait défaut.

Malgré sa fréquence, il ne semble pas qu'on puisse faire de la sclérose une altération spécifique de la moelle osseuse des tuberculeux. Il est difficile d'admettre qu'elle relève directement de l'action du bacille de Koch ; le propre de celui-ci est de produire des lésions là où il se localise, et nous avons constaté que son absence au niveau de la moelle osseuse était la règle.

Cette sclérose nous a paru atteindre sa plus grande intensité, lorsque la moelle osseuse est le siège d'une destruction globulaire marquée, et surtout lorsque les macrophages pigmentaires existent en abondance ; c'est dans ces cas que la réaction fibroblastique est le plus développée ; ce fait n'est pas pour nous surprendre, puisque nous avons admis que la cellule macrophagique trouvait son origine dans le stroma conjonctif de la moelle. Le développement des fibroblastes, et secondairement du tissu conjonctif adulte, serait donc l'indice de l'activité hémolytique de la moelle. C'est à la condition de faire intervenir ce dernier facteur que l'on peut admettre, avec M. Josué, que la sclérose représente la réaction à distance de la moelle contre le bacille de Koch.

CHAPITRE IV

LES SYNDROMES ANÉMIQUES DES TUBERCULEUX CLASSIFICATION ANATOMO-CLINIQUE

Nous avons essayé dans ce chapitre, en rapprochant les notions diverses que nous fournissent l'hématologie, la clinique, l'anatomie pathologique, d'établir une différenciation et un classement rapides des aspects que peut revêtir l'anémie des tuberculeux.

Mais une première difficulté empêche une classification dont les cadres seraient limités d'une façon précise. Elle est fondée sur le contraste, que nous avons noté plusieurs fois déjà, qui oppose la diversité des lésions et des réactions des organes hématopoiétiques à l'uniformité et à la pauvreté des données cliniques et hématologiques.

Celles-ci sont en outre très malaisées à déterminer ; elles surviennent au cours d'une affection qui évolue lentement, durant des mois ou des années, et qui comporte des rémissions ; elles risquent, lorsqu'elles ne sont pas suffisamment prononcées, d'être masquées par les signes de l'infection tuberculeuse.

Il serait d'ailleurs inexact de vouloir distinguer parmi les anémies bacillaires des catégories tranchées. Tous les aspects se présentent et se succèdent, depuis l'anémie à peine ébauchée jusqu'à l'anémie de type pernicieux. Nous pensons, en établissant l'existence de cet enchaînement de

formes, justifier la nature tuberculeuse, contestée par plusieurs auteurs, de certaines anémies pernicieuses.

Nous ne présenterons donc que les cadres principaux des anémies tuberculeuses, sans établir entre eux des séparations tranchées. Nous n'en donnerons d'ailleurs qu'une description très résumée, car les éléments essentiels de cette classification sont empruntés aux notions hématologiques et anatomiques que nous avons précédemment étudiées dans leurs détails.

1°. — Anémies légères.

Nous ne ferons que les mentionner. Si l'on excepte les anémies du début de la tuberculose, qui revêtent plus ou moins exactement, selon M. Labbé, le type chlorotique, et sur lesquelles l'ochrodermie attire l'attention, ces anémies légères ne sont guère dépistées que par l'examen hématologique, qui montre une globulie oscillant entre 3 et 4 millions, L'hémoglobine est parfois diminuée; d'ordinaire elle se maintient entre 80 et 90 p. 100. Les leucocytes sont en quantité normale; il existe une légère polynucléose.

Les organes hématopoiétiques n'accusent pas de modifications.

2°. — Anémies moyennes

Le chiffre des globules rouges est très variable, et nous avons vu à quelles erreurs on était exposé dans son appréciation. Il varie entre 2.500.000 et 3.000.000.

Cette anémie se traduit par une pâleur accentuée des téguments et une moindre décoloration des muqueuses; elle

complète le plus souvent le tableau d'une tuberculose avancée, ouverte et fébrile, avec cachexie progressive. L'on ne note pas d'autres manifestations cliniques.

L'examen hématologique ne fournit guère d'autres renseignements que la diminution du nombre des globules. La valeur globulaire est d'ordinaire un peu plus élevée que l'unité chez l'homme, tantôt inférieure, tantôt supérieure à 1 chez la femme. Les globules rouges ne sont pas modifiés. Il existe une polynucléose, plus ou moins marquée, selon la gravité de l'infection tuberculeuse dont elle dépend.

La rate, souvent tuberculeuse, atteinte de sclérose à un degré variable, est en réaction macrophagique et fibroblastique, et plus ou moins chargée de pigment hématique.

La moelle osseuse fémorale est toujours en activité. Quand l'anémie est peu accentuée et que les signes d'infection dominent, elle offre l'aspect de la moelle neutrophile décrite par Josué ; l'on peut cependant découvrir une prolifération plus marquée des normoblastes.

Ceux-ci augmentent progressivement de nombre ; le plus souvent, aux anémies moyennes correspond une moelle de type mixte, traduisant également la réaction à l'infection et l'activité hématopoiétique.

3°. — Anémies graves.

Elles répondent, dans la presque totalité des cas, aux tuberculoses à évolution rapide, ou à la période terminale des tuberculoses chroniques. Cliniquement, elles sont révélées par la pâleur extrême, la décoloration de la peau et des muqueuses ; plus rarement, l'aspect cireux, blafard et œdémateux des téguments donne un aspect assez voisin de celui des anémies pernicieuses.

Il est difficile de retrouver, au milieu des signes de phtisie, quelques symptômes propres à ces anémies. Dans certains cas, les femmes accusent des sensations vertigineuses, des bourdonnements d'oreilles, des éblouissements; nous n'avons pas noté de manifestations hémorragipares.

L'anémie descend exceptionnellement au-dessous de 2.000.000 ; mais, plus encore que dans la forme précédente, l'interprétation de son degré, établi par la numération, doit être réservée. La valeur globulaire subit les variations que nous avons vues plus haut.

C'est dans ces formes graves d'anémie que l'on peut relever des modifications légères des hématies (polychromatophilie, anisocytose), dont nous avons montré l'importance, en établissant qu'elles révèlent toujours des modifications profondes de l'hématopoièse. Rappelons que dans quelques cas, le plus souvent de façon transitoire, les hématies nucléées peuvent apparaître dans le sang, sans qu'il y ait eu une déperdition sanguine. Elles donnent la preuve certaine de la gravité de l'anémie.

La rate est toujours altérée. Elle est d'ordinaire scléreuse et légèrement atrophiée ; mais il n'est pas rare de la voir augmentée de volume, du fait de la congestion marquée dont elle est le siège ; aucune règle n'existe à ce sujet.

La réaction macrophagique est intense. Elle s'accompagne d'ordinaire d'une surcharge pigmentaire marquée. Parfois l'hémolyse intrasplénique est révélée par la présence d'éléments englobant des hématies plus ou moins intactes (érythrophages).

La moelle surtout traduit l'intensité de l'anémie. Elle présente à des degrés variables, selon que domine la réaction normoblastique ou la réaction mégaloblastique, selon le développement de son activité hématolytique, les aspects différents de la moelle érythroblastique.

Beaucoup plus rarement, dans des cas où l'anémie est prononcée et pourrait être rangée dans le groupe des anémies pernicieuses, n'était son évolution, la réaction de la moelle est insuffisante ou déviée.

4° — Anémies pernicieuses.

Il est donc possible, dans les anémies accentuées, liées sans contestation à la tuberculose (car elles ont évolué parallèlement à elle et dans la mesure de son aggravation), de retrouver les éléments hématologiques et anatomiques qui appartiennent aux anémies de type pernicieux, c'est-à-dire la réaction myéloïde du sang, l'activité hémolytique intense, et surtout la reviviscence de la fonction érythroblastique de la moelle fémorale et la formation de cellules anormales, les mégaloblastes, qui, dans les premières descriptions, caractérisaient l'anémie pernicieuse idiopathique progressive de Biermer.

L'on a rapporté un petit nombre de faits où, au cours de la tuberculose, le syndrome de l'anémie pernicieuse était réalisé, et certains auteurs ont pu, avec une apparence de raison, opposant à la fréquence des anémies tuberculeuses la constatation exceptionnelle des formes pernicieuses, ne voir qu'une coïncidence entre l'apparition de celles-ci et l'infection bacillaire, sans qu'existât un lien pathogénique direct.

La possibilité de pareilles formes d'anémie nous paraît démontrée par l'apparition de signes pernicieux et le caractère des réactions médullaires des anémies prolongées. La seule différence qui oppose les anémies graves que nous avons décrites et les anémies pernicieuses proprement dites

est fondée sur l'évolution clinique et les données hématologiques.

Tandis que, dans les formes graves d'anémie tuberculeuse, seuls certains indices inconstants et transitoires révèlent à l'examen du sang les caractères de l'anémie, dont les manifestations cliniques restent au second plan, l'anémie à type pernicieux au contraire attire rapidement l'attention; le facies blafard, cireux, cadavérique, les signes fonctionnels d'anémie, et surtout l'intensité de la déglobulisation, qui n'est pas masquée comme dans les anémies tuberculeuses habituelles; la fréquence et la persistance de la réaction myéloïde du sang constituent, dans presque tous les cas, les éléments d'un diagnostic facile.

Nous ne reproduirons pas les observations (1) d'anémie pernicieuse tuberculeuse qui ont été publiées.

Dans la plupart des cas, des normoblastes furent constatés dans le sang. Il s'y joignait des mégaloblastes dans les observations de M. Labbé et Agasse-Lafont et de Dieballa.

Par contre, dans les observations de Tixier, de Fiessinger et Moreau, la formule sanguine resta aplastique;

(1) F. L.-Hills, Un cas d'anémie pernicieuse, compliquée de tuberculose ganglionnaire, hépatique et splénique (*Boston Med. and Surg. Journ.*, 1898, p. 542).

Pater et Rivet, Un cas d'anémie pernicieuse symptomatique, au cours de la tuberculose pulmonaire chronique (*Trib. Méd.*, 1905, p. 248).

Dieballa, Cas d'anémie pernicieuse avec rémission paradoxale (*Zeitschrift für kl. Méd.*, LXXI).

Ribadeau-Dumas et Poisot, Les anémies graves au cours des maladies infectieuses aiguës (*Presse Médicale*, 18 mai 1907).

Marcel Labbé et Agasse-Lafont, Anémie pernicieuse progressive et tuberculose (*Soc. Méd. des Hôp.*, 19 juin 1908).

Léon Tixier, Anémie grave de type pernicieux chez un tuberculeux (*Revue de la Tuberculose*, 1909, p. 199).

P. Courmont et Dufourt, Sur l'anémie pernicieuse tuberculeuse (*Gaz. des Hôp.*, 8 février 1912).

G. Roque, J. Chalier et C. Nové-Josserand, Anémie pernicieuse et hémosidérose d'origine hémolysinique (*Lyon Médical*, 25 février 1912).

Fiessinger et Moreau, La forme anémique de la granulie (*Soc. Méd. des Hôp.*, 8 novembre 1912).

dans le cas rapporté par Courmont et Dufourt, seule la constatation de deux myélocytes neutrophiles à un seul des examens traduisit la réaction myéloïde.

Outre l'observation de Roque, Chalier et Nové-Josserand, où la surcharge pigmentaire atteignait une intensité extrême dans la rate et dans le foie, la présence de pigments en abondance est notée dans les faits rapportés par Pater et Rivet, Tixier, Dieballa et Hills.

Dans la plupart des cas, la moelle était du type mixte. Cependant Dieballa, Courmont et Dufourt notent l'abondance des mégaloblastes. La moelle était scléreuse dans l'observation de Pater et Rivet.

Nous rapprocherons de notre description la constatation, faite par Ribadeau-Dumas et Poisot, d'une hématophagie intense au niveau de la moelle.

Enfin, dans l'observation de Roque, Chalier et Nové-Josserand, nous signalerons le caractère transitoire de la légère réaction myéloïde du sang, qu'explique l'absence de reviviscence de la moelle diaphysaire des os longs, restée graisseuse.

C'est une constatation analogue qui, dans notre observation 16 à type pernicieux, nous a fait considérer la réaction myéloïde comme le signe de l'épuisement médullaire.

L'on voit que ces anémies pernicieuses se sont accompagnées de réactions sanguines et hématopoiétiques extrêmement variées.

Si quelques-unes ont comporté une formule sanguine aplastique, ou n'ont pas déterminé l'activité de la moelle diaphysaire, aucun cas cependant n'est comparable par sa gravité, l'insuffisance ou la déviation de la fonction médullaire, à l'observation 17 d'anémie de type aplastique que nous avons déjà signalée.

Elle forme le passage entre les anémies pernicieuses ortho ou métaplastiques et l'anémie aplastique au sens strict du mot ; nous n'avons pas trouvé d'exemple de cette dernière ; mais la tuberculose, selon toute vraisemblance, doit pouvoir la reproduire.

CHAPITRE V

MÉCANISME ET PATHOGÉNIE

Dans tous les cas que nous avons étudiés, l'anémie tuberculeuse, lorsqu'elle atteint un degré suffisant, s'accompagne de destruction globulaire, que traduit, au niveau de la rate, et parfois de la moelle osseuse, l'inclusion dans les macrophages de pigment ou de débris globulaires. Cette réaction, à cause de sa constance, nous a paru être le témoin exact de l'anémie, et en même temps éclairer son mécanisme.

L'anémie tuberculeuse est une anémie par hémolyse : à une anémie intense correspond une destruction globulaire intense. La rate, dans la plupart des cas, en donne l'image, comme nous l'avons montré. La moelle osseuse est souvent aussi le siège de l'hémolyse ; elle renforce l'activité de la rate ; plus rarement elle la supplée, quand, pour des causes variables (infiltration tuberculeuse intense, sclérose accentuée, etc.), la réaction macrophagique n'apparaît pas dans la rate.

Dans les faibles anémies, la destruction globulaire est à peine visible à l'examen histologique ; son intensité ne semble guère supérieure à celle de l'hémolyse physiologique intra-splénique.

Nous avons essayé d'expliquer pourquoi, lorsque l'anémie est plus marquée, tantôt le pigment, tantôt les hématies sont englobées par les macrophages, et pourquoi la rate accuse à des degrés variables son activité macrophagique.

Il est vraisemblable que l'activité hématopoiétique règle l'accumulation du pigment dans le tissu splénique. Ce pigment doit être utilisé presque aussitôt libéré, car nous n'avons trouvé que des traces légères de son dépôt au niveau du foie et des ganglions.

On pourrait se demander si la présence d'une quantité exagérée de pigment, au lieu de témoigner de l'origine hémolytique de l'anémie, n'est pas au contraire le signe de l'anhématopoièse, la moelle inactive ne tirant pas parti du pigment formé et le laissant se déposer dans certains tissus.

Toutes les constatations que nous avons faites vont à l'encontre de cette hypothèse ; la rate offre les signes d'une hémolyse active excessive ; si le pigment n'était pas utilisé, on le retrouverait non seulement dans la rate, mais aussi dans le foie et les ganglions spléniques ; enfin la moelle donnerait les preuves de son insuffisance hématopoiétique.

Nous savons qu'il est loin d'en être ainsi, et qu'à la destruction globulaire s'oppose un processus compensateur qui fait intervenir l'activité médullaire.

Nous n'avons pas cependant retrouvé toujours la preuve de cette activité ; nous avons observé un cas d'anémie pernicieuse, où une hémolyse intense s'alliait à une insuffisance et à une déviation de la fonction de la moelle. C'est là un fait unique et, nous le croyons, exceptionnel, dans lequel, par un mécanisme qui nous échappe, l'activité médullaire a été dès le début annihilée.

Dans d'autres cas, la réaction médullaire était amoindrie ; des zones étendues n'étaient occupées que par les vésicules graisseuses ; il n'existait que de rares îlôts de cellules myéloïdes, parfois anormales.

Cet aspect relève de l'épuisement de la moelle ; il est expliqué par les modifications profondes que nous avons souvent notées au niveau de celle-ci.

Un des caractères les plus nets de l'anémie tuberculeuse est d'évoluer lentement, et de mettre longtemps en jeu l'activité hématopoiétique de la moelle. Celle-ci s'hyperplasie ; nous avons noté les aspects variés de cette hyperplasie ; les éléments de souche myéloblastique disparaissent peu à peu ; la réaction érythroblastique presque exclusive constitue son degré extrême.

Mais en même temps la moelle s'épuise; l'apparition d'éléments anormaux, à caractères embryonnaires, les mégaloblastes, traduit le trouble de sa fonction ; elle s'identifie avec la moelle des anémies pernicieuses métaplastiques.

Plus tard, soit parce que l'anémie se prolonge, soit plutôt parce que l'hémolyse s'accentue, la fonction mégaloblastique elle-même donne des signes de son insuffisance. Les cellules médullaires deviennent plus rares, les aréoles graisseuses constituent l'élément essentiel, à moins que l'hypoplasie de la moelle ne soit masquée par la production de cellules lymphocytiques et la prolifération conjonctive.

Cette évolution peut se localiser aux moelles diaphysaires ; elle peut se propager à la moelle des os plats, en activité à l'état normal.

Enfin, la disparition de tout indice de réaction au niveau de la totalité du tissu médullaire constituerait un état d'aplastie dont nous n'avons pas rencontré d'exemple.

***

S'il nous paraît démontré qu'il existe, à l'origine des anémies tuberculeuses, un processus hémolytique provoquant secondairement l'activité médullaire, en revanche nous saisissons beaucoup moins clairement la nature et l'enchaînement des causes qui déterminent l'hémolyse, autrement dit comment l'infection tuberculeuse exerce son action.

1°. — Pouvoir hémolytique du bacille de Koch.

Les expériences de Dufourt et Gaté (1) ont montré que le bacille de Koch, employé sous forme d'extrait alcoolique de bacilles broyés, ou en émulsion simple dans du sérum, n'a aucun pouvoir hémolytique vis-à-vis des globules d'homme, de mouton ou de lapin, quelle que soit sa race ou sa provenance.

Nous avons obtenu le même résultat en mettant des bacilles de Koch, cultivés sur pomme de terre glycérinée et émulsionnés dans du sérum physiologique, au contact de globules d'homme ou de cobaye tuberculeux ou non ; l'hémolyse était également nulle, si on ajoutait du sérum de sujet bacillaire ou non.

2°. — Pouvoir hémolytique de l'éthéro-bacilline.

Camus et Pagniez (2) ont montré que l'éthéro-bacilline d'Auclair hémolysait les globules rouges de l'homme et du lapin. En plaçant au fond d'un tube contenant du sérum physiologique un papier sur lequel a été évaporée de l'éthéro-bacilline, et en laissant tomber dans le tube quelques gouttes de globules lavés, ces auteurs ont constaté que les globules s'hémolysaient au contact du papier.

Si on ajoute du sérum humain, tuberculeux ou non, l'hé-

(1) Dufourt et Gaté, Pouvoir hémolytique des bacilles acido-résistants (*Journ. de Physiol. et de Pathol. gén.*, 1912, n° 3, p. 554).

(2) J. Camus et P. Pagniez, Action destructive de l'éthéro-bacilline pour les globules rouges. Action empêchante du sérum humain (*Bull. de la Soc. de Biologie*, 1er nov. 1901).

molyse ne se produit pas, ou est considérablement diminuée.

Nous sommes parvenus au même résultat en utilisant une très fine suspension d'éthéro-bacilline dans du sérum physiologique.

Il est difficile de dire si le pouvoir hémolytique que possède *in vitro* l'éthéro-bacilline répond à une propriété réelle, ou si, au contraire, il n'est pas lié à une modification chimique apparue au cours de la préparation de l'extrait.

Cependant, si l'endotoxine caséifiante du bacille de Koch était réellement douée de cette propriété, l'on devrait s'attendre à trouver, au contact ou au voisinage des foyers caséeux, les signes d'une hémolyse intense. Les rates farcies de tubercules caséeux auraient une activité hémolytique accrue. Nous n'avons pas fait une semblable constatation. Même séparées du sérum qui, d'après l'expérience de Camus et Pagniez, jouit d'un pouvoir protecteur, les hématies, dans les cas où les foyers caséeux abondent dans les différents organes, ne présentent pas les signes d'une fragilisation plus grande : l'anémie d'autre part n'est pas proportionnée à l'intensité des processus de caséification.

3°. — Action hémolysante indirecte du bacille de Koch.

Le bacille de Koch ne possédant pas en propre un pouvoir hémolytique, il convenait donc de rechercher :

la présence d'hémolysine dans le sang circulant ;

la fragilité globulaire, — en admettant que les hématies fragiles sont des hématies sensibilisées ;

le pouvoir hémolytique de l'extrait de certains organes.

Nous avons publié, avec notre maître M. Léon Ber-

nard (1), les conclusions toutes négatives auxquelles nous ont conduits la recherche des hémolysines et la mesure de la résistance globulaire chez les tuberculeux anémiques.

Si l'on met de côté quelques variations d'ordre secondaire, nous avons toujours trouvé normale la résistance globulaire ; jamais non plus nous n'avons pu déceler d'auto ou d'isolysines dans le sérum, contrairement à un certain nombre d'auteurs.

Même en faisant la part de plusieurs de ces faits contradictoires, l'anémie hémolysinique, pour employer l'expression de MM. Chauffard et Troisier, constitue, de même que l'anémie par fragilité globulaire, une forme très rare de l'anémie tuberculeuse ; elle ne relève pas de son mécanisme habituel.

C'est donc à un processus hémolytique local qu'est liée l'anémie tuberculeuse. On est naturellement conduit à chercher sa signature au niveau de la rate, qui est avant tout, chez l'adulte, un foyer d'hémolyse.

Nous y avons trouvé, chez les tuberculeux, les signes indiscutables de la destruction globulaire. Mais l'on doit se demander si celle-ci n'est pas un phénomène secondaire, subordonné à une atteinte des hématies qui les voue à la destruction. C'est par un mécanisme analogue que, dans les ictères hémolytiques, dans certains empoisonnements (par la toluylène-diamine par exemple), le tissu splénique détruit les hématies préalablement altérées.

Nous avons, à défaut d'hémolysines libres dans le sérum ou de fragilité des hématies, vérifié si différents organes, la rate notamment, ne possédaient pas, au cours de la tuberculose, un pouvoir hémolytique spécial.

(1) Léon Bernard et André Cain, La recherche des hémolysines dans le sérum des tuberculeux (*Société d'Etudes scient. sur la Tuberculose*, 8 mai 1913).
Léon Bernard et André Cain, Recherches sur la résistance globulaire des tuberculeux. (*Soc. d'Etudes scient. sur la Tuberculose*, 8 mai 1913).

On sait que l'activité hémolytique des extraits d'organes a été étudiée récemment, avec des résultats variables, par Nolf, Gilbert et Chabrol, Widal, Abrami et Brulé, Foix et Salin.

Sans entrer dans l'exposé des recherches et des résultats de ces auteurs, nous nous contenterons de donner l'analyse de nos expériences.

Dans trois cas, où nous avons pu faire le prélèvement dans des conditions favorables, nous avons recherché l'activité hémolytique des extraits frais de rate, de moelle osseuse, de ganglion lymphatique.

Dans un cas (obs. 9), la rate était augmentée de volume (335 gr.), un peu scléreuse, en réaction macrophagique et chargée de pigments.

Dans un 2e fait (obs. 17, anémie pernicieuse à type aplastique), la surcharge pigmentaire atteignait une intensité extrême ; la rate pesait 182 gr. ; elle était légèrement sclérosée.

Dans ce même cas, nous avons éprouvé le pouvoir hémolytique de l'extrait de moelle osseuse fémorale ; elle était grasse, hypoplastique, en réaction lymphocytique et conjonctive presque exclusive.

Enfin, le prélèvement par biopsie d'un ganglion axillaire, au cours d'une lymphadénie tuberculeuse, nous a permis d'effectuer la même recherche avec l'extrait ganglionnaire. Il s'agissait d'un jeune garçon de 16 ans, légèrement anémique (3.645.000 G.R.), sans réaction sanguine anormale, porteur en plusieurs régions d'adénopathies dures, indolores, mobiles, sans tendance à la suppuration, et constituées par des follicules tuberculeux agminés et non caséeux. La rate n'était pas hypertrophiée.

Dans ces différents cas, en faisant varier les conditions des expériences, nous n'avons obtenu que des résultats

négatifs. Nous les rapprocherons des résultats du même ordre qu'avait donnés, à deux reprises, à notre collègue Kindberg et à nous-même (1), la recherche du pouvoir hémolytique de la rate humaine normale.

Nous avons pratiqué des recherches identiques avec les extraits d'organes tuberculeux de trois cobayes anémiques (3.460.000, 3.360.000 et 4.850.000 g. r.). Nous avons utilisé les extraits de foie, de rate, de moelle osseuse, de ganglions caséeux.

Les résultats de ces différents essais furent négatifs.

Nous avons, dans ces expériences, suivi la technique suivante : l'extrait est préparé par pulpage et broyage, puis par dilution dans un volume égal d'eau physiologique à 8 p. 1000. Après centrifugation prolongée, l'on obtient un liquide clair, translucide, à peine teinté en rose avec les extraits de rate et de réaction neutre au tournesol.

Sauf dans l'observation 9, où nous ne disposions pas d'hématies de la malade, nous avons essayé le pouvoir hémolytique de l'extrait vis-à-vis des globules rouges du sujet et des sujets étrangers. Il en a été de même avec les extraits d'organes de cobaye. La résistance globulaire était au préalable reconnue normale. Les hématies, recueillies dans une solution oxalatée, plusieurs fois lavées dans le sérum physiologique, sont mises au contact de l'extrait non chauffé, ou chauffé une heure à 56. et réactivé avec du complément frais de cobaye (0,1 cm³).

Dans chaque tube, pour une quantité totale de 2 cmc. de liquide, complétée, s'il y a lieu, avec du sérum, nous avons versé des quantités d'extrait variant entre 2 cmc. et 0 cmc. 2 ; nous avons, dans chaque expérience, employé les

(1) Léon Kindberg et A. Cain, Recherches sur le pouvoir hémolytique de la rate humaine (*Société de Biologie*, 1er juin 1912).

hématies pures, à la dose de 1/10 cmc., et diluées au 1/4, à la même dose.

Les tubes ont été ensuite maintenus à 37°. Même après plusieurs heures, l'hémolyse ne s'est pas produite.

***

En résumé, les causes et les conditions d'apparition de l'anémie tuberculeuse restent fort obscures. Elle nous apparaît comme une manifestation inconstante, d'intensité et de modalité très variables. L'activité hémolytique de la rate, et parfois de la moelle osseuse, constitue la donnée essentielle dont nous disposons pour expliquer son apparition.

Il nous est impossible actuellement de préciser les facteurs qui déterminent l'activité splénique. Il n'est pas douteux qu'ils dépendent plus ou moins directement de l'infection tuberculeuse, sans que l'on puisse dire pourquoi certaines tuberculoses sont plus anémiantes que d'autres, ni pourquoi l'anémie s'accentue ou reste stationnaire.

Nous ne sommes pas surpris de voir les extraits spléniques dépourvus de pouvoir hémolysant. Ce pouvoir n'est pas conféré à la totalité de l'organe ; c'est par un mécanisme beaucoup plus électif qu'il s'exerce. Il provoque, d'une façon presque spécifique, et avec une sensibilité extrême, l'évolution macrophagique des cellules du réticulum pulpaire. C'est par l'intermédiaire de ces macrophages que les hémolysines entraînent la destruction des hématies.

Ces hémolysines, que seule la réaction macrophagique peut par conséquent déceler, interviennent certainement dans un certain nombre de processus au cours desquels le tissu splénique est le siège d'une destruction globulaire.

Elles sollicitent directement la fonction macrophagique active de la rate, et règlent l'intensité de l'hémolyse.

Nous croyons qu'au cours de la tuberculose l'anémie dépend de l'activité érythrophagique de la rate, ou, à son défaut, de la moelle osseuse. Il reste à déterminer le mécanisme par lequel l'infection tuberculeuse provoque cette réaction.

CONCLUSIONS

1° Le seul examen hématologique ne donne pas la mesure exacte des anémies tuberculeuses; il ne donne de renseignements ni sur leur nature ni sur leur degré de gravité;

2° Cependant, dans des cas rares, l'examen du sang peut donner des indices de la gravité et même du caractère pernicieux de l'anémie.

Ces indices sont : l'anisocytose, la polychromatophilie, et, de façon exceptionnelle, la présence d'hématies nucléées dans le sang;

3° La rate des anémies tuberculeuses est une rate hémolytique. Elle est en réaction fibroblastique ou macrophagique plus ou moins accusée. Les macrophages englobent du pigment ferrique ou des globules rouges, sans qu'on puisse expliquer dans tous les cas l'intensité de la réaction;

4° Les réactions de la moelle osseuse sont variables et en rapport direct avec la gravité de l'anémie et l'intensité de l'hémolyse ;

On peut distinguer :

a) *la moelle en réaction myélocytaire neutrophile*, où la réaction normoblastique n'occupe que le second plan; cette moelle traduit essentiellement l'infection tuberculeuse;

b) *la moelle en réaction mixte*, où la réaction érythroblastique tend à devenir prépondérante, et dans laquelle les mégaloblastes peuvent apparaître;

c) *la moelle en réaction érythroblastique*, où les normoblastes et les mégaloblastes, sous des aspects très variables, constituent presque la totalité du tissu médullaire.

Il est fréquent de déceler dans la moelle ensemble réaction des éléments en dégénérescence ou des signes d'hématophagie aux dépens des hématies adultes et plus rarement des hématies nucléées. Les macrophages dérivent de la trame conjonctive de la moelle, dont la fonction hémolytique supplée parfois à celle de la rate qui fait défaut ;

d) *la moelle hypoplasique ou en réaction déviée*, n'élaborant que des éléments du type conjonctif ou lymphocytique.

Nous n'avons pas rencontré de *moelle en réaction aplastique véritable ;*

c) *les tubercules médullaires* ne se constatent qu'exceptionnellement ; ce sont des formations surajoutées, d'apparition tardive, qui n'exercent pas d'action sur le mode de réaction du tissu médullaire ;

5° La résistance globulaire s'est toujours montrée normale dans nos examens. Nous n'avons pas mis en évidence la présence d'hémolysines dans le sérum des tuberculeux anémiques ;

6° Nous n'avons pas davantage constaté le pouvoir hémolytique des extraits d'organes tuberculeux ;

7° En dernière analyse, la rate, ou à son défaut la moelle osseuse, nous apparaît comme étant le siège des processus actifs d'hémolyse, qui déterminent l'anémie des tuberculeux.

Celle-ci ne peut être expliquée par l'action directe du bacille de Koch ou de ses extraits, ni par les lésions qu'il produit dans les différents organes.

OBSERVATIONS

Nous ne rapportons dans ce chapitre que quelques-unes de nos observations. Elles se rapportent aux cas dont nous avons suivi l'évolution complète, et dont nous avons pu pratiquer l'autopsie ; nous ne signalons pas les faits où il nous fut impossible, pour des raisons diverses, de prélever la moelle osseuse diaphysaire. Nous avons également limité le nombre des observations où la moelle fut trouvée en réaction myélocytaire neutrophile.

Nous avons résumé tous les renseignements qui ne présentaient pas un rapport direct avec notre sujet. Mais dans tous les cas un examen anatomo-pathologique complet fut pratiqué.

Dans tous les cas la coagulation et la rétraction du caillot s'effectuaient normalement; la résistance globulaire était normale. Les hémolysines faisaient défaut dans le sérum.

OBS. 1. — B... Philippe, 22 ans, monteur-étalagiste. Tuberculose pulmonaire. Anémie légère. *Rate* amyloïde et tuberculeuse, en réaction macrophagique et fibroblastique, faiblement hémolytique. *Moelle* mixte, à prédominance myélocytaire. *Tubercule médullaire.*

Tuberculose pulmonaire évoluant depuis 1 an 1/2, par poussées, avec hémoptysies répétées mais peu abondantes. Signes cavitaires bilatéraux. Affaiblissement marqué; pâleur des téguments, décoloration des muqueuses.

La rate est mate sur une hauteur de 13 cm. Le rein droit est perceptible au palper. Il y a de l'albuminurie. Après un mois de séjour, la mort survient après une hémoptysie considérable.

H.	80
G. R.	3.850.000
G.	1,03
G. B.	18.000
Poly. neutro.	83
Poly. mastz.	0,5
Grands mono.	1,5
Moyens mono.	12
Lympho.	4

Autopsie. — Symphyse pleurale et cavernes bilatérales. Tuberculose ulcéreuse diffuse.

Reins. — Volumineux, semis de tubercules.

Sclérose interstitielle légère. Amylose glomérulaire.

Foie, 2850 gr., amyloïde.

Surrénales, scléreuses, adénomateuses. Amylose très étendue.

Rate, 330 gr., périsplénite, sclérose pulpaire.

Occupée dans sa presque totalité par les lésions amyloïdes mêlées aux tubercules. Sclérose adulte trabéculaire assez développée.

Réactions fibroblastique et macrophagique marquées. Mais un petit nombre de macrophages englobent du pigment ou des hématies.

Moelle fémorale. — Réaction mixte, à prédominance myélocytaire. Pas de sclérose.

Les myélocytes neutrophiles dominent, mêlés à de rares myélocytes orthobasophiles et éosinophiles ; les myélocytes basophiles sont exceptionnels. Mégacaryocytes nombreux.

Les *normoblastes* sont acidophiles ou polychromatophiles. Aspects variés. Quelques cinèses. Rares mégaloblastes.

Il existe d'assez abondants *macrophages* englobant des hématies.

On note, en outre, en pleine moelle, l'existence d'un *tubercule* caséeux typique, centré par une cellule géante, entouré d'une zone en réaction épithélioïde, et dont la périphérie, constituée par des cellules mononucléées agranuleuses, est le siège d'une réaction fibroblastique intense.

Le tissu médullaire garde ses caractères au contact immédiat du tubercule.

Pas d'amylose dans la moelle.

La réaction myélocytaire est prédominante dans les moelles sternale et costale.

OBS. 2. — M... Etienne, 36 ans, garçon de café. Tuberculose pulmonaire et péritonéale. Anémie légère. *Rate* tuberculeuse et amyloïde, en réaction macrophagique, faiblement hémolytique. *Moelle* mixte, à prédominance myélocytaire. Hémolyse marquée.

Tuberculose pulmonaire et laryngée, existant depuis 3 ans; péritonite tuberculeuse ascitique. Amaigrissement et faiblesse considérables. Signes cavitaires bilatéraux. Teint terreux, sans décoloration des muqueuses. Mort par cachexie, avec œdème des jambes et albuminurie.

H	80
G. R	3.650.000
G	1,09
Poly. neutro	92
Poly. mastz	0,5
Grands mono	0,5
Moyens mono	4,5
Lympho	2
Mono à noyau bourgeonnant	0,5

Autopsie. — Cavernes bilatérales. Sclérose diffuse. Infiltration broncho-pneumonique.

Foie, 1850 gr. Amylose. Dégénérescence graisseuse. Semis de tubercules.

Reins (163 et 170 gr.). — Amyloïde dans les glomérules et les parois vasculaires. Sclérose interstitielle.

Surrénales augmentées de volume, d'aspect lardacé à la coupe. Sclérose diffuse. Amylose.

Tuberculose péritonéale et intestinale, avec agglutination des anses.

Rate, 250 gr. Réaction amyloïde intense ; les corpuscules de Malpighi ont disparu. Tubercules caséeux disséminés. Réaction macrophagique intense du réticulum pulpaire ; nombreux macrophages en division ou multinucléés (pseudo-mégacaryocytes).

Un petit nombre de macrophages englobent du pigment.

Moelle fémorale. — Réaction très intense, de type mixte à pré-

dominance myélocytaire ; les vésicules adipeuses ont disparu. Il n'y a pas de sclérose ni d'amylose ; mais la *réaction fibroblastique* est marquée.

Les *myélocytes neutrophiles* dominent ; rares myélocytes éosinophiles ; mégacaryocytes assez nombreux.

Les normoblastes acidophiles ou polychromatophiles, dont beaucoup en division, leur sont intimement mêlés. De nombreux macrophages englobent des hématies ou du pigment.

Image sensiblement analogue offerte par les moelles sternale, costale et vertébrale.

OBS. 3. — C..., 46 ans, employé de commerce. Tuberculose pulmonaire. *Rate* scléreuse, fibroblastique et macrophagique, surcharge pigmentaire très marquée. *Moelle* en réaction mixte.

Ancien colonial, revenu depuis 1 an en France. Depuis ce moment, bronchites, hémoptysies; fatigue et amaigrissement extrême. Expectoration abondante. Aphonie presque complète par laryngite. Sibilances et râles sous-crépitants généralisés. Mort par asphyxie progressive.

H	7°
G. B	12.600
G. R	2.800.000
Poly. neutro	85
Poly. mastz	0,5
Grands mono	1,5
Moyens mono	8
Lympho	5

Autopsie. — Laryngite ulcéreuse.

Infiltration broncho-pneumonique généralisée des deux poumons avec tubercules enkystés au niveau du lobe inférieur droit.

Foie. — Sclérose fibrillaire diffuse avec infiltration lymphoïde.

Follicules tuberculeux par places. Pas de surcharge pigmentaire.

Petits calculs pigmentaires de la vésicule.

Rate, 240 gr. — Très épais placards de périsplénite fibreuse adhérents au diaphragme.

Sclérose diffuse périvasculaire et trabéculaire, atteignant la capsule qui présente une plaque épaisse de tissu fibreux, et dessinant dans la pulpe un fin réseau fibrillaire.

Pulpe blanche normale.

La *pulpe rouge* contient de rares tubercules. Elle est très dense et homogène, par suite de la congestion intense qui dilate les sinus et les cordons et forme par endroits des nappes hémorragiques. Les hématies se mêlent aux lymphocytes et aux plasmazellen pulpaires.

Le développement de la pulpe est dû également à la réaction fibroblastique et macrophagique.

Les *fibroblastes* sont extrêmement nombreux et forment des travées dans les cordons.

Le réticulum pulpaire est en état de multiplication marquée; les karyokinèses sont nombreuses, ainsi que les éléments plasmodiaux ou multinucléés simulant les mégacaryocytes.

Un petit nombre de macrophages contiennent des hématies. Le plus grand nombre se présentent sous la forme de cellules volumineuses, isolées ou amassées dans les cordons, s'accumulant notamment sous la capsule, et chargées de grosses granulations de pigment ferrique.

Moelle osseuse fémorale. — Elle n'est que partiellement en activité; fait curieux, elle est restée blanche, grasse et pauvre en éléments au voisinage de l'épiphyse, tandis que vers le milieu de la diaphyse elle est rouge et en réaction.

Moelle en *réaction mixte*, se présentant sous forme de cordons séparés par les vésicules adipeuses; par places existent des amas pleins et homogènes.

Légère sclérose périvasculaire, riche en fibroblastes, avec minces fibrilles dans le tissu médullaire.

Répartition sensiblement égale des éléments :

Série myéloblastique. — Les myélocytes neutrophiles sont les plus nombreux. Ils se mêlent à des myélocytes éosinophiles et à de rares myélocytes orthobasophiles. Les mégacaryocytes et les myélocytes basophiles sont très rares.

Série érythroblastique. — *Normoblastes* pour la plupart à petit noyau foncé, souvent en voie d'expulsion ou d'émiettement. Plus rarement, normoblastes polychromatophiles, ou à noyau différencié; quelques-uns sont en division. Rares normoblastes basophiles.

Les *mégaloblastes* forment des amas très discrets.

OBS. 4. — M... Georges, 16 ans. Tuberculose pulmonaire. — *Rate* fibroblastique et macrophagique, pauvre en pigment. — *Moelle* mixte, à prédominance neutrophile et en activité macrophagique. — *Tubercule médullaire.*

Tuberculose pulmonaire évoluant rapidement depuis 3 mois, avec cachexie, amaigrissement, hecticité. Pâleur marquée des téguments ; mais les muqueuses sont à peine décolorées. Signes cavitaires bilatéraux.

	8 juin.	15 septembre.
H.....	90	80
G.R.....	4.162.500	3.830.000
G.B.....	16.800	18.000
Poly. neutro.....	75	87
Poly. éosin.....	0,5	—
Grands mono.....	1,5	2
Moyens mono.....	18	6,5
Lympho.....	5	4,5

Autopsie. — Tuberculose ulcéro-caséeuse des deux poumons avec caverne volumineuse au sommet gauche.

Le foie, augmenté de volume, est gras et congestionné, non cirrhotique. Rares tubercules.

Rate, 180 gr. — *Sclérose adulte* au niveau de la capsule, des trabécules, des vaisseaux ; fibrillation conjonctive très fine dans les cordons. Rares *tubercules* caséeux, de petit volume, dans la pulpe rouge. *Pulpe blanche* normale. *Pulpe rouge* très congestionnée ; contient des lymphocytes, des plasmazellen et de rares polynucléaires. Nombreux *fibroblastes* en traînées.

La réaction macrophagique est nette : le réticulum pulpaire est hyperplasié et forme des macrophages isolés, des plasmodes, des cellules multinucléées (pseudo-mégacaryocytes spléniques). Réaction macrophagique des cellules sinusales.

Cependant un petit nombre d'éléments est chargé de pigment ou de débris d'hématies.

Moelle fémorale très rouge.

L'hyperplasie du tissu médullaire est considérable ; les vésicules adipeuses disparaissent en de nombreux points.

Sclérose marquée autour des sinus et des artérioles, se poursuivant dans la moelle par un réticulum riche en fibroblastes et condensé par places en épais trousseaux.

La *réaction myélocytaire* domine ; elle est constituée par des myélocytes neutrophiles mêlés à un grand nombre de myélocytes éosinophiles et à de rares myélocytes basophiles. Nombreux mégacaryocytes.

Les *normoblastes*, acidophiles pour la plupart, sont moins nombreux ; ils se groupent en amas ; quelques-uns sont en mitose ; un grand nombre expulsent ou émiettent leur noyau.

Réaction macrophagique marquée : un grand nombre d'éléments, dont on retrouve l'origine fibroblastique, englobent du pigment ferrique ou des hématies adultes.

Contre une des plus volumineuses artérioles s'applique un *tubercule* typique, dont le centre caséeux contient plusieurs cellules géantes (dont l'une renferme un bacille de Koch) et s'entoure d'une zone en réaction épithélioïde dérivant des fibroblastes, qu'on retrouve en abondance à ce niveau. Le tissu médullaire, non modifié, arrive au contact du tubercule.

Aspect sensiblement analogue des *moelles sternale et rachidienne*.

OBS. 5. — T... Auguste, 35 ans, garçon de café. Tuberculose pulmonaire. Anémie moyenne. — *Rate* tuberculeuse, macrophagique et pigmentophagique. — *Moelle* en réaction mixte.

Syphilis il y a 10 ans. Tuberculose évoluant depuis 5 ans, ayant débuté par une hémoptysie. Evolution rapide, en 1 mois 1/2, avec cachexie progressive et phénomènes hectiques. Signes cavitaires bilatéraux. Le teint est terreux, avec une légère décoloration des muqueuses.

H	70
G. R	2.450.000
G	1,4
G. B	21.600
Poly. neutro	80
Poly. éosin	1
Poly. mastz	1,5
Grands mono	1,5
Moyens mono	13,5
Lympho	2
Forme de transition	0,5

Autopsie. — Cavernes au niveau des deux sommets.

Symphyse pleurale et infiltration broncho-pneumonique bilatérale.

Le *foie* est légèrement gras. Hépatite dissociante et dégénérative avec, par places, réaction adénomateuse. Semis de tubercules.

Rate.— Petite ; périsplénite, *Sclérose* adulte au niveau de la capsule, des travées, des vaisseaux ; fibrillation fine dans la pulpe. Corpuscules de Malpighi normaux ; légère réaction macrophagique du réticulum. *Tubercules caséeux* en pleine pulpe rouge ou près des corpuscules. Les sinus et les veines de la *pulpe rouge* sont extrêmement congestionnés. *Réaction macrophagique* intense du réticulum et de l'endothélium des sinus. Cellules plasmodiales et multinucléées ; mitoses nombreuses.

Dans les cordons ou dans les sinus, on trouve un grand nombre de ces macrophages, en amas pour la plupart, chargés de pigment ferrique ou englobant des hématies.

Moelle fémorale. — Très rouge.

Réaction intense effaçant la trame aréolaire de la moelle. *Sclérose* légère, localisée autour des artérioles.

Les *myélocytes neutrophiles* prédominent ; un grand nombre sont en division. Myélocytes éosinophiles et mégacaryocytes assez nombreux.

Polynucléaires neutrophiles abondants.

Les normoblastes, dont un grand nombre sont polychromatophiles, existent en abondance, et se présentent avec les aspects les plus variés (mitoses, émiettement ou expulsion nucléaire, etc.) ; il existe des *macrophages* englobant des hématies.

Les normoblastes sont également très nombreux dans les *moelles sternale, costale et rachidienne*, qui sont très rouges et très développées.

OBS. 6. — D..., 17 ans. Garçon de café. Tuberculose pulmonaire. Anémie moyenne diminuée à la période terminale. Rate tuberculeuse, scléreuse, en réaction macrophagique chargée de pigment. Moelle en réaction mixte, avec prédominance érythroblastique (normoblastes et mégaloblastes).

Tuberculose pulmonaire évoluant depuis 3 mois avec amaigrissement et cachexie rapide. Pâleur marquée, muqueuses légèrement décolorées. Signes cavitaires bilatéraux. Rate percutable sur une hauteur de 6 cm.

Mort après 4 mois de séjour à l'hôpital.

	12 juillet	25 juillet	29 août	11 sept.	18 sept.	23 sept.
H.	80	70	50	70	70	70
G. R.	3.600.000	2.900.000	2.160.000	2.650.000	2.710.000	2.960.000
G.	1,1	1,2	1,1	1,3	1,3	1,2
G. B.	14.400	12.000	10.800	4.800	8.400	6000
Poly. neutro.	86,5	86,5	86,2	85	86,5	86
Poly. mastz.	0,5	0,5	1	»	0,25	0,5
Poly. eosino.	»	»	0,2	0,5	»	»
Grands mono.	2	2	1,2	1	0,25	1,5
Moyens mono.	6	7	6,6	7,5	8	8
Lympho.	5	4	3,4	5	3,5	2,5
Moy. mono à noyau bourgeonnant.	»	»	1,4	1	1,5	1,5

Autopsie. — Tuberculose ulcéro-caséeuse des deux poumons. Semis broncho-pneumonique. Ulcérations tuberculeuses de l'iléon et du côlon ascendant. Ganglions mésentériques caséeux.

Reins. — Congestion diffuse. Sclérose interstitielle. Rares tubercules caséeux.

Foie. — Gras, non scléreux. Semis de tubercules.

Rate. — Sclérose adulte au niveau de la capsule, des trabécules, des vaisseaux; fibrillations fines dans les cordons.

Semis de *tubercules*, en partie caséifiés, dans la pulpe rouge, et parfois au niveau d'un corpuscule de Malpighi.

Pulpe blanche normale; mais ses limites n'apparaissent pas nettement, à cause de l'aspect homogène de la *pulpe rouge;* l'on ne reconnaît que de place en place les veines et les sinus, grâce à la congestion intense qui les dilate.

Réaction fibroblastique marquée, en traînées.

Réaction macrophagique intense du réticulum et des cellules pariétales des sinus qui restent adhérentes ou se libèrent. Le réticulum surtout est en prolifération (macrophages isolés ou plasmodiaux, cellules en cinèse ou multinucléées (pseudo-mégacaryocytes).

Les macrophages sont en grand nombre chargés d'inclusions : pigment ferrique, débris hématiques, globules intacts; ils constituent des amas importants dans les cordons et dans la lumière des sinus.

Moelle fémorale. — La réaction myéloïde forme des cordons dans les interstices des aréoles graisseuses; pas de sclérose, mais légère réaction fibroblastique du stroma médullaire.

L'on ne rencontre pas de macrophages pigmentaires.

La réaction est mixte, avec prépondérance des éléments érythroblastiques.

Eléments myélocytaires. Myélocytes neutrophiles en majorité. Les myélocytes agranuleux, orthobasophiles sont très nombreux. Quantité remarquablement élevée de myélocytes éosinophiles. Mégacaryocytes en abondance.

Normoblastes en nombre considérable, avec des aspects très variés; la majorité est polychromatophile.

Mégaloblastes: presque tous polychromatophiles; les uns ont un noyau foncé excentrique, ou en voie d'élimination; les autres ont un noyau plus volumineux, à chromatine différenciée, souvent radiée; figures de division cellulaire nombreuses; formes en rosaces, en haltères.

OBS. 7. — S. Maria — 20 ans. Confectionneuse. — Tuberculose pulmonaire. Réaction normoblastique et mégaloblastique du sang après hémoptysie. *Rate* macrophagique. *Moelle* érythroblastique.

Depuis un an, affaiblissement progressif, amaigrissement, expectoration, signes cavitaires bilatéraux.

Pâleur des téguments marqués. Décoloration légère des muqueuses.

Petites hémoptysies à répétition; 5 jours avant la mort, crachement de sang extrêmement abondant, se répétant à deux reprises et dont la totalité dépasse un litre. La malade reste pâle et presque exsangue. Elle meurt dans le collapsus.

	Le 24 nov. 3 jours après la grande hémoptysie.	Le 29 novembre.
H.	50	40
G. R.	2.880.000	2.260.000
G.	0,7	0,7
G. B.	9.600	25.200
Poly. neutro.	89	88,5
Poly. mastz.	0,25	
Grands mono.	0,50	0,75
Moyens mono.	7	7,5
Lympho.	1,5	2,25
Mono à noyau bourgeonnant.	1,75	
Myélocyte neutro.		1

Le 24 novembre, très rares hématies granuleuses.

Le 29 novembre, anisocytose marquée. Polychromatophilie peu intense, 5 o/o d'hématies granuleuses. *18 hématies nucléées* pour 400 leucocytes ;

5 mégaloblastes polychromatophiles, à noyau très polymorphe (en haltères, en feuille de trèfle...)

13 normoblastes, dont 2 polychromatophiles, et à chromatine nucléaire différenciée.

Autopsie. — Lésions ulcéreuses et cavitaires des deux poumons.

Foie. — 1360 gr., gras et congestionné. Rares tubercules.

Rate, 160 gr.— Un peu scléreuse, fixée par des adhérences très résistantes. Petite rate accessoire (présentant les mêmes lésions microscopiques.)

Légère sclérose adulte localisée aux trabécules, à la capsule et à la paroi des vaisseaux. *Infiltration tuberculeuse* considérable, siégeant surtout dans la pulpe rouge, sous la forme de tubercules ou de nappes caséeuses. Les *corpuscules de Malpighi* sont normaux. Les *cordons,* qui contiennent des lymphocytes et des plasmazellen, sont en réaction marcrophagique ; cette réaction se développe aux dépens des cellules du réticulum et des parois des sinus. Les *fibroblastes* sont peu abondants. Un certain nombre de *macrophages* pulpaires contiennent des granulations de pigment ferrique. La plupart englobent des hématies plus ou moins reconnaissables ; ils forment des amas dans les cordons ; ils occupent surtout la cavité des sinus. Quelques normoblastes sont englobés dans les macrophages.

Moelle osseuse fémorale. — La réaction, inégalement répartie, faible à la partie centrale de la diaphyse, forme des amas denses que séparent des zones graisseuses.

Il existe une *sclérose médullaire* légère autour des sinus et des artérioles, avec développement de fibroblastes.

Réaction myéloblastique peu marquée ; les myélocytes neutrophiles prédominent, et se mêlent à des myélocytes agranuleux, dont quelques-uns sont en division, et à de rares myélocytes éosinophiles et basophiles. Mégacaryocytes exceptionnels.

Réaction normoblastique prédominante. Eléments acidophiles et orangeophiles pour la plupart. Très nombreuses karyokinèses. Un grand nombre de normoblaste émiettent ou expulsent

leur noyau. *Réaction mégaloblastique* moins marquée. Les mégaloblastes sont presque tous polychromatophiles, quelques-uns basophiles ; le noyau est excentrique, souvent en division.

Un certain nombre sont en voie de cytolyse. Il existe des formes géantes et altérées, dont le noyau est en karyolyse ou simule par ses déformations le noyau des mégacaryocytes.

L'on note la présence, surtout dans les zones en réaction fibroblastique, de macrophages chargés de pigment ou de débris d'hématies.

La réaction normoblastique est très accusée dans les *moelles sternale et vertébrale*. Mais les mégaloblastes font défaut.

OBS. 8. — M... Marie, 58 ans. Journalière.

Tuberculose pulmonaire. Anémie moyenne. *Rate* tuberculeuse, scléreuse, macrophagique, en réaction érythrophagique intense. *Moelle* en réaction mixte.

Tuberculose cavitaire bilatérale. Pâleur extrême, mais les muqueuses sont relativement peu décolorées. Pas d'hémorragies. Pas de souffle au niveau du cœur et des vaisseaux du cou.

	17 mai.	15 juillet.	1er août.
H.....	80	70	60
G. R.....	3.200.000	3.400.000	2.510.000
G.....	1,12	0,92	1,07
G. B.....	7.200	7.200	4.800
Poly. neutro...	76	94	94
Poly. éos.....	1	»	»
Poly. mastz....	0,7	»	»
Grands mono..	2	1,5	1
Moyens mono..	14	3,5	4
Lympho.....	5,3	1	1
Forme de transition.....	1		

Autopsie. — Cavernes au sommet du poumon droit. Infiltration broncho-pneumonique généralisée bilatérale.

Foie, 1480 gr. — Gras et congestionné. Tubercules.

Reins. — Sclérose diffuse. Semis de tubercules dans l'écorce.

Rate, 190 gr. — Périsplénite marquée. A la périphérie existe un abcès froid qui pénètre dans le parenchyme.

Sclérose adulte (capsules, travées, vaisseaux), fibrilles dans les cordons.

Pulpe blanche. Réaction macrophagique du réticulum. Nombreux polynucléaires.

Dans la pulpe rouge, nombreux *tubercules* caséeux ; il existe un abcès froid à coque scléreuse infiltrée de polynucléaires altérés.

Dans la *pulpe rouge* dominent la *congestion et la réaction érythrophagique*.

Les hématies infiltrent les cordons, forment par place des amas hémorragiques dissociant les éléments de la pulpe ; mais les sinus sont libres ; ils ne contiennent que de rares hématies libres ; au lieu d'être dilatés, ils sont écrasés par suite du développement des cordons. A cette infiltration sanguine diffuse qui, au niveau des foyers hémorragiques aboutit à « l'érythrolyse passive », mais sans dépôts pigmentaires importants, s'ajoute une réaction intense de la trame réticulée, qui dissocie les éléments libres représentés par des lymphocytes, des plasmazellen et d'assez nombreux polynucléaires.

Les *fibroblastes*, peu abondants, forment des traînées. La réaction macrophagique domine ; elle est constituée aux dépens des éléments du réticulum et des cellules pariétales.

Un petit nombre de ces macrophages sont chargés de pigment ferrique ; on les trouve surtout au voisinage des foyers hémorragiques.

Presque tous contiennent des hématies ou des débris d'hématies. Ils se présentent sous l'aspect de cellules volumineuses, dont le noyau est refoulé à la périphérie et comme écrasé par suite de la présence dans le protoplasme d'un nombre considérable d'hématies reconnaissables et ayant pour la plupart conservé leur affinité pour l'orange ; d'autres sont acidophiles ; certaines plus altérées sont représentées par une vacuole incolore.

Ces érythrophages occupent la lumière des sinus et surtout les intervalles entre les traînées de fibroblastes. Ils sont en certains points si abondants qu'ils forment des plages étendues où seuls des fibroblastes et de rares cellules pulpaires représentent le tissu splénique.

Moelle fémorale. — Elle est le siège d'une réaction mixte marquée, sensiblement égale dans les deux modes ; cette réaction laisse subsister très nettement le contour des vésicules adipeuses et se développe dans leur intervalle.

Sclérose à peine ébauchée, avec réaction fibroblastique légère, autour des artérioles, des sinus et le long des travées des mailles.

Réaction myélocytaire constituée surtout par des myélocytes neutrophiles. Myélocytes éosinophiles assez nombreux. Très rares myélocytes basophiles. Quelques myélocytes agranuleux. Les polynucléaires sont exceptionnels. Nombreux mégacaryocytes. *Rares macrophages* englobant des débris d'hématies. Peu de dépôts de pigment ferrique.

Les *éléments érythroblastiques* sont représentés par des *normoblastes* dont quelques-uns sont polychromatophiles. La plupart ont un noyau homogène et rétracté. Figures d'émiettement ou d'expulsion nucléaire. Cinèses assez nombreuses. Les *mégaloblastes* se rencontrent en petit nombre.

Dans les moelles costale, sternale et rachidienne la réaction myélocytaire est prédominante. Les mégaloblastes font défaut.

OBS. 9. — V...Berthe, 49 ans. Ménagère. Tuberculose pulmonaire. Anémie moyenne. *Rate* macrophagique, en activité hémolytique. *Moelle* en réaction mixte, à prédominance normoblastique.

Tuberculose cavitaire bilatérale depuis un an. Amaigrissement et faiblesse très marqués. Téguments très pâles, mais les muqueuses ne sont que légèrement décolorées. La rate est percutable sur une largeur de 3 travers de doigt.

Sensations vertigineuses. Lypothymie. Souffle extracardiaque parapexien, mésosystolique. Bruit de rouet à l'auscultation des jugulaires.

H	70
G.R	2.805.000
G	1,12
G. B	30.000
Poly. neutro	86
Poly. mastz	0,3
Grands mono	1,5
Moyens mono	5,2
Lympho	7

Autopsie. — Tuberculose pulmonaire ulcéro-caséeuse, avec cavernes bilatérales et infiltration broncho-pneumonique des lobes inférieurs. Symphyse pleurale.

Surrénale droite. — Caséeuse.

Reins. — Congestion intense. Tubercules corticaux.

Foie.— Hypertrophié. Congestion considérable. Dégénérescence graisseuse non systématisée. Follicules tuberculeux disséminés ; infiltration diffuse de lymphocytes et de polynucléaires.

Rate,335 gr. —*Sclérose* adulte marquée (capsule, trabécules, vaisseaux) avec fibrillation conjonctive intrapulpaire. Congestion extrêmement développée dilatant les veines et les sinus, formant par places de véritables nappes, infiltrant les cordons et donnant à la rate un aspect homogène. Les polynucléaires neutrophiles se mêlent aux lymphocytes dans les cordons.

Réaction macrophagique intense (réticulum et cellules des sinus) ; de nombreux macrophages, englobant du pigment ferrique ou des hématies, occupent les cordons et la lumière des sinus.

Moelle fémorale. — *Réaction mixte*, mais les érythroblastes dominent.

Myélocytes neutrophiles, dont quelques-uns en cinèse, mêlés à de nombreux myélocytes éosinophiles, et à de très rares myélocytes basophiles. L'on rencontre des myélocytes orthobasophiles. Quelques mégacaryocytes.

Normoblastes très nombreux, acidophiles pour la plupart, présentant tous les aspects que nous avons décrits.

Il existe quelques *mégaloblastes* polychromatophiles.

Les moelles fémorale, *costale et sternale* donnent une apparence analogue. L'activité normoblastique des deux dernières est extrêmement développée.

OBS. 10. — B... Eugénie, 37 ans, fille de salle. Tuberculose pulmonaire. Polynévrite alcoolique. Anémie marquée avec apparition de normoblastes dans le sang. *Rate* scléreuse, macrophagique, faiblement hémolytique. *Moelle* érythroblastique, à prédominance normoblastique, avec hémolyse marquée.

Alcoolique avec polynévrite bilatérale des membres inférieurs. Tuberculose ayant débuté il y a un an par une pleurésie. Signes cavitaires bilatéraux. Affaiblissement et cachexie rapides. Teint terreux, pâleur marquée, décoloration légère des muqueuses. Rate non appréciable. Pas d'hémorragies.

	21 septembre.	11 octobre.
H	60	60
G. R	2.454.000	2.210.000
G	1,1	1,1
G. B	15.600	13.200
Poly. neutro	65	82,75
Poly. eosin	1,5	—
Poly. mastz	1,5	0,25
Grands mono	1	—
Moyens mono	26	11,5
Lympho	5	3,25
Mono à noyau bourgeonnant.	—	2,25

Le 11 octobre, 3 jours avant la mort : anisocytose marquée; polychromatophilie légère.

5 normoblastes polychromatophiles, à noyau radié, pour 400 leucocytes.

Autopsie. — Tuberculose ulcéro-caséeuse avec cavernes dans le poumon droit. Tuberculose plus discrète du poumon gauche.

Foie, hypertrophié, dégénérescence graisseuse périportale. Sclérose fibrillaire diffuse.

Rate. *Sclérose* marquée, sous forme de bandes épaisses de collagène, au niveau de la capsule, des trabécules, des vaisseaux. Elle envahit la pulpe par une fibrillation fine. Corpuscules de Malpighi normaux. *Fibroblastes* nombreux, en traînées.

Réaction macrophagique intense du réticulum et des parois des sinus. Un grand nombre de cellules sont en division ou multinucléées.

La congestion est intense, dilate les sinus, dissocie les éléments des cordons.

Les *hématophages* sont rares. Il existe un petit nombre de *macrophages pigmentaires* dans les cordons et la lumière des sinus.

Moelle fémorale. — La moelle est en réaction marquée et congestionnée. Les éléments myéloïdes forment des cordons dans l'intervalle des vésicules adipeuses. Pas de sclérose.

La réaction myélocytaire est à peine marquée. Elle est constituée presque uniquement par des myélocytes neutrophiles et de rares myélocytes éosinophiles ou basophiles. Les mégacaryocytes sont exceptionnels.

Les *normoblastes* sont en majorité et polychromatophiles pour

la plupart. Nombreuses cinèses ; nombreux éléments à granulations éosinophiles.

Il s'y mêle, en moindre abondance, des *mégaloblastes* polychromatophiles, à noyau excentrique contracté, ou à noyau très différencié ou en division.

La réaction macrophagique avec inclusions pigmentaires et hématiques est très accusée.

Les *moelle sternale et rachidienne* montrent une réaction myélocytaire neutrophile prédominante.

OBS. 11. — V. Laurent, 32 ans. Garçon de café. Tuberculose pulmonaire. Anémie marquée. — *Rate* tuberculeuse, macrophagique, avec réaction hémolytique intense. — *Moelle* érythroblastique et macrophagique. — *Tubercules médullaires* multiples.

Hémoptysies. Affaiblissement progressif. Signes cavitaires bilatéraux. Hecticité, cachexie, œdème des jambes, albuminurie terminale. Le teint était terreux, avec décoloration marquée des muqueuses.

	10 septembre.	12 octobre.
	—	—
H	60	50
G. R	2.100.000	1.950.000
G	1,4	1,2
G. B	18.000	19.000
Poly. neutro	84	91,5
Poly. éosin	0,25	—
Grands mono	0,50	0,5
Moyens mono	6,75	7
Lympho	5,50	3
Mono à noyau bourgeonnant.	3	1

Le 12 octobre, anisocytose et polychromatophilie légères.

Autopsie. — Pleurésie gauche. Symphyse. Cavernes et infiltration broncho-pneumonique bilatérales.

Reins. — Gros, blancs, contenant des tubercules.

Surrénales adénomateuses.

Rate, 360 gr. — Volumineuse et molle.

Foie, 1200 gr. — Dur et congestionné.

Rate. — *Sclérose* adulte légère de la capsule, des travées et des artérioles. Fibrillation conjonctive intrapulpaire. Semis de *tubercules* caséeux dans la pulpe et au niveau des corpuscules.

Réaction fibroblastique peu développée.

Réaction macrophagique intense au niveau du réticulum des cordons et des corpuscules et au niveau des cellules sinusales.

Certains corpuscules sont dissociés par des amas de *macrophages chargés de pigments* qui arrivent au contact de l'artériole centrale et l'entourent d'un véritable manchon.

Ces pigmentophages existent également dans les cordons et dans la lumière des sinus.

Un certain nombre de macrophages englobent des hématies; on les trouve dans les cordons et surtout dans les sinus.

Moelle fémorale. — L'activité médullaire est considérable; il n'y a plus trace de vésicules graisseuses. Les cellules médullaires forment des amas denses, séparés par des sinus congestionnés et limités par une mince bordure endothéliforme.

Seuls quelques myélocytes neutrophiles se rencontrent à de rares intervalles, représentant *les éléments myéloblastiques.*

Les normoblastes et les mégaloblastes se mêlent intimement, dans des proportions sensiblement égales.

Normoblastes avec les aspects multiples habituels. Nombreuses karyokinèses.

Mégaloblastes pour la plupart à noyau volumineux, très foncé, souvent pycnotique, rejeté à la périphérie. Nombreuses cinèses.

Un très grand nombre se présentent aux stades différents de cytolyse ou de dégénérescence que nous avons décrits.

Macrophagie marquée aux dépens des hématies adultes et des normoblastes. Les pigmentophages sont rares.

Il faut noter la présence de multiples *tubercules* dans le tissu médullaire. Ce sont des tubercules volumineux tendant à s'étendre, formés d'une masse centrale homogène semée de cellules géantes, et en réaction épithélioïde. Il s'y mêle de nombreux éléments ayant la forme de fibroblastes. La périphérie est envahie par des fibrilles conjonctives. Les cellules médullaires arrivent immédiatement au contact du tubercule.

Il existe en outre une *sclérose médullaire* légère, sous la forme d'une fibrillation légère diffuse, s'épaississant autour des artérioles et représentée par places par des traînées de fibroblastes. Cette réaction scléreuse se retrouve à la périphérie des tubercules, mais elle ne diffuse pas à partir de ceux-ci.

Dans les moelles costale, vertébrale et sternale, la réaction myélocytaire neutrophile prédomine au contraire.

OBS. 12. — L... Marcel, 25 ans, électricien.

Tuberculose pulmonaire. Anémie marquée. *Rate* hémolytique en réaction fibroblastique et macrophagique. *Moelle* érythroblastique et hémolytique.

Signes cavitaires bilatéraux. Evolution rapide avec cachexie. Pâleur extrême, décoloration marquée des muqueuses. Rate percutable sur deux travers de doigt.

H	60
G. R	2.600.000
G	1,1
G. B	17.500
Poly. neutro	78
Poly. mastz	1
Grands mono	1,5
Moyens mono	13
Lympho	5
Mono. à noyau bourgeonnant	1,5

Anisocytose et polychromatophilie légères.

Autopsie. — Cavernes bilatérales. Tuberculose ulcéro-caséeuse.

Foie. — Gros et graisseux. Tubercules.

Rate, 210 gr. — *Sclérose* légère. *Tubercules* dans la pulpe rouge.

Réactions fibroblastique et macrophagique marquées.

Un grand nombre de macrophages, dans les cordons et les sinus, contiennent du pigment ou des hématies.

Moelle fémorale. — Très active, non scléreuse. Le dessin aérolaire persiste.

Les *myélocyles* neutrophiles et acidophiles sont très rares.

Réaction érythroblastique presque exclusive, avec prédominance des mégaloblastes. Multiplication active.

Mégaloblastes en cytolyse. Nombreux pseudo-mégacaryocytes.

Réaction macrophagique très développée, avec surcharge pigmentaire et hématique.

Dans les *moelles sternale et vertébrale*, la réaction normoblastique domine. Rares mégaloblastes. Les myélocytes sont abondants dans la moelle sternale.

OBS. 13. — D... Alfred, 40 ans, voyageur de commerce.

Tuberculose pulmonaire. Hémoptysies abondantes. Anémie marquée. *Rate* congestionnée, inactive. *Moelle* érythroblastique, avec hémolyse intense à son niveau.

Affaiblissement extrême; décoloration assez prononcée des téguments et des muqueuses. Hémoptysies répétées allant en s'aggravant; le malade meurt pendant un crachement de sang.

H.	60-55
G. R.	2.370.000
G.	1,1
G. B.	19.200
Poly. neutro.	71,5
Grands mono.	0,5
Moyens mono.	20
Lympho.	4
Mono. à noyau bourgeonnant.	3,5
Plasmazelle.	0,5

Autopsie. — Infiltration broncho-pneumonique à gauche. A droite, une caverne enkystée du sommet. Symphyse pleurale bilatérale.

Foie. — Gros et gras.

Rate. — Congestion intense distendant les sinus et dissociant la pulpe ; elle se mêle aux lymphocytes et aux plasmazellen des cordons. Corpuscules de Malpighi normaux.

La réaction macrophagique est peu développée. On ne trouve que de rares éléments chargés de pigment.

Moelle fémorale. — Les éléments se présentent en amas très denses alternant avec des zones inactives et graisseuses.

Réaction myélocytaire très réduite; les myélocytes neutrophiles et orthobasophiles en sont les seuls représentants. Assez nombreux mégacaryocytes.

Les *normoblastes* acidophiles et polychromatophiles dominent. Aspects variés, cinèses nombreuses.

Les *mégaloblastes* sont polychromatophiles pour la plupart. Un grand nombre sont en division. Ils offrent tous les stades de la *cytolyse* que nous avons décrits. Nombreuses *formes géantes* simulant les mégacaryocytes.

La réaction macrophagique est extrêmement accusée. Elle est constituée par des hématophages et des pigmentophages,

ceux-ci étant nombreux autour des artérioles et leur formant une véritable gaine.

Dans les moelles sternale et costale, la réaction myélocytaire est plus apparente ; elle est constituée par des myélocytes neutrophiles et plus rarement éosinophiles.

OBS. 14. — Mme R..., 38 ans.

Tuberculose pulmonaire. Anémie marquée. *Rate* tuberculeuse congestionnée et inactive. *Moelle* érythroblastique, à activité hémolytique intense. *Tubercules multiples de la moelle.*

Signes cavitaires bilatéraux. Bronchopneumonie généralisée. Décoloration marquée des téguments et des muqueuses. Rate non perceptible.

H	60
G.R	2.100.000
G	1,2
G. B	19.500
Poly. neutro	86
Grands mono	0,5
Moyens mono	8
Lympho	3
Mono à noyau bourgeonnant	2,5

Autopsie. — Cavernes bilatérales. Infiltration broncho-pneumonique généralisée.

Reins. — Semis de tubercules. Sclérose interstitielle légère.

Foie. — Gras et hypertrophié. Tubercules.

Rate. — Tuberculose extrêmement développée dans la pulpe et les corpuscules. Faible sclérose adulte. Corpuscules de Malpighi peu modifiés.

Au niveau de la pulpe rouge, la *congestion* domine ; elle dilate les sinus, elle se fait jour dans les cordons, dissocie leurs éléments, forme des nappes hémorragiques où les hématies se détruisent et où le pigment se dépose.

En revanche, *les macrophages pigmentaires* ou hématiques sont très rares. Le réticulum et les cellules de la paroi des sinus sont cependant en réaction macrophagique et se mêlent dans les cordons aux lymphocytes, aux plasmazellen et aux rares polynucléaires. Peu de fibroblastes.

Moelle fémorale. — Activité considérable. Amas pleins,

creusés de place en place par les vésicules graisseuses. Congestion intense. Pas de sclérose.

Réaction myélocytaire à peine indiquée par de rares myélocytes neutrophiles. Pas de mégacaryocytes,

Proportions sensiblement égales de *normoblastes* et de *mégaloblastes*, presque tous acidophiles.

L'on retrouve les aspects variés que nous avons décrits, en particulier les formes dégénérées des mégaloblastes.

La réaction hématophagique est extrêmement développée les fibroblastes existent en abondance.

Il existe, inclus dans le tissu médullaire plusieurs *tubercules* de petite taille, à centre caséeux occupés par des cellules géantes et entourés d'une réaction épithélioïde développée aux dépens des fibroblastes.

Pas de bacilles de Koch visibles.

Les autres moelles n'ont pas été examinées.

OBS. 15. — Madame T... — 35 ans. — Sans profession. Tuberculose pulmonaire. — Anémie marquée. — Augmentation terminale du nombre des hématies. — *Rate* tuberculeuse, en réaction macrophagique et hémolytique intense. — *Moelle* érythroblastique, avec cytolyse et hématophagie.

Tuberculose pulmonaire bilatérale. Fatigue et amaigrissement marqués.

L'anémie est le phénomène dominant. Malade pâle, téguments cireux, muqueuses décolorées. Bruit de rouet au niveau de la veine jugulaire droite. Souffle extracardiaque endapexien, mésodiastolique. La matité de la rate mesure 5 cm. de hauteur.

Pas de manifestations hémorragiques.

H.....	46	46	55-56	55-56	55-56
G.R.....	1.622.000	1.580.000	1.850.000	2.500.000	3.250.000
G.....	1,1	1,1	1,2	0,9	0,6
G.B.....	18.000	18.000	4.800	4.800	4.800 3.600
Poly. neutro..	87,6	86	92	92,5	94
Poly. mastz..	0,4	0,5	0,5		0,5
Grands mono.		1	1	0,5	0,5
Moyens mono.	9	10.5	3,5	4,5	3
Lympho.....	2,6	2	3	2,25	2
Plasmazelle...				0,25	
F. interméd..	0,4				

Anisocytose marquée.

Autopsie. — Bloc de pneumonie caséeuse au niveau du lobe supérieur gauche. Tuberculose ulcéreuse avec cavernes du lobe supérieur droit. Infiltration broncho-pneumonique bilatérale.

Foie. — Stéatose intense périportale, sans cirrhose. Tubercules disséminés.

Rate. — *Tissu conjonctif* peu développé, n'envahissant pas la pulpe rouge. *Tubercules* disséminés dans les cordons ou au niveau des corpuscules de Malpighi. Ceux-ci sont normaux.

Réaction fibroblastique marquée, en traînées.

Réaction macrophagique intense (réticulum, sinus); nombreux macrophages plasmodiaux. Un petit nombre englobe du pigment. La plupart sont chargés d'hématies dont beaucoup, déjà altérées, ont perdu leurs affinités colorantes. Ces macrophages forment dans les cordons des amas qui refoulent les éléments pulpaires (lymphocytes et plasmazellen).

Moelle fémorale. — Rouge à l'examen macroscopique, elle forme des cordons ou des amas dans l'intervalle des aréoles graisseuses. Il n'y a pas de sclérose.

La réaction est constituée presque exclusivement par des *normoblastes* et des *mégaloblastes*, dans des proportions égales. Les *myélocytes* neutrophiles et éosinophiles sont très dispersés.

Les éléments présentent les mêmes caractères que dans l'observation précédente. L'on constate les mêmes signes de cytolyse et les mêmes éléments macrophagiques.

OBS. 16. — M^me^ L..., 27 ans. Sans profession.

Nous ne ferons que signaler cette malade, *brightique azotémique*, dont la *tuberculose* évolua rapidement en quelques mois et dont la mort survint peu de temps après l'apparition d'un pneumothorax spontané.

L'anémie évolua sur le *type pernicieux* (1.310.000 à 1.210.000 G. R.) et s'accompagna de *réaction myéloïde du sang* (Voir page 20).

A l'autopsie : bacillémie, endocardite végétante tuberculeuse, néphrite chronique atrophique. *Rate* scléreuse en réaction macrophagique, et hémolytique.

Les différentes *moelles* sont grasses, de faible activité, et en réaction lymphocytique (coupes et empreintes). (Voir page 66.)

Le détail de cette observation a été publié en collaboration avec MM. Rist et Léon Kindberg (1).

OBS. 17. — M... Pierre, 64 ans. Coiffeur.

Tuberculose pulmonaire. *Anémie pernicieuse à formule sanguine aplastique. Rate* macrophagique et hémolytique. *Moelles* hypoplasiques à réaction lymphocytique.

Nous résumerons seulement cette observation que nous publierons ultérieurement de façon plus complète.

Il s'agit d'un homme présentant le facies habituel des anémies pernicieuses : les téguments sont cireux, bouffis, les muqueuses blafardes. Faiblesse extrême ; dyspnée. Pas d'hémorragies. Signes d'infiltration diffuse des poumons. Pas d'antécédents pathologiques. Mort dans le collapsus après 8 jours de séjour à l'hôpital.

H	25
G. R	865.000
G	1.4
G. B	3.400 1.200
Poly. neutro	76
Poly. éosin	1.5
Poly. mastz	1
Grands mono	2
Moyens mono	6.5
Lympho	13

Anisocytose légère. Pas d'hématies granuleuses. Pas d'éléments anormaux. Rétraction du caillot normale. Résistance globulaire normale (48, 44, 40). Ni lysines, ni agglutinines.

Autopsie. — Infiltration broncho-pneumonique des deux poumons.

Foie. — Lésions diffuses, dissociantes. Infiltration intracellulaire marquée, formée de lymphocytes et de polynucléaires. Zones en réaction adénomateuse. Quelques cellules de Kupffer, en réaction macrophagique, contiennent du pigment ferrique.

Rate. — 182 gr. Périsplénite marquée. Epaississement diffus du tissu conjonctif. Parmi les cellules des cordons (lymphocytes,

(1) E. Rist, Léon Kindberg, A. Cain, Etude anatomo-pathologique sur un cas de bacillémie tuberculeuse massive, terminale, avec endocardite végétante, néphrite et anémie pernicieuse (*Archives de Méd. Expér. et d'anat. pathol.*, n° 2, mars 1913).

plasmazellen et polynucléaires) existe une *réaction macrophagique et fibroblastique* très marquée, avec nombreuses karyokynèses et cellules multinucléées.

Surcharge pigmentaire considérable, en pleine pulpe ; les macrophages pigmentaires forment des amas particulièrement abondants autour des artérioles des corpuscules de Malpighi dont les cellules sont dissociées.

Pas de *tubercules* visibles (inoculation positive au cobaye).

Moelles fémorale et costale. — Voir p. 75.

Les moelles vertébrale, sternale et claviculaire offrent une réaction sensiblement analogue à celle de la moelle costale.

Ces différentes moelles sont graisseuses et décolorées.

OBS. 18. — L..., 28 ans. Sans profession. — Tuberculose pulmonaire. Anémie moyenne. Apparition passagère de *normoblastes dans le sang.* — *Rate* macrophagique et hémolytique.

Tuberculose évoluant depuis 8 mois. Cachexie progressive. Signes cavitaires et pyopneumothorax. Pâleur extrême des téguments. Muqueuses légèrement décolorées.

	3 octobre.	19 octobre.
	—	—
H	60	55
G. R	3.170.000	3.210.000
G	0,8	0,8
G. B	18.000	8.400
Poly.neutro	75,5	87,5
Poly.éosin	4,75	
Poly.mastz	1,75	0,5
Grands mono	1,25	
Moyens mono	14,75	5
Lympho	1,75	4,5
Mono à noy. bourg	0,25	2

Le 8 octobre : Anisocytose et polychromatophilie ; pour 400 leucocytes :

1 normoblaste polychromatophile.

2 normoblastes à protoplasme basophile et à noyau radié.

Le 19 octobre : hématies normales.

Autopsie. — Pyopneumothorax, lésions cavitaires.

Reins. —Sclérose interstitielle et amylose.

Foie. — Gras et amyloïde. Périhépatite.